

**Adaptation des rechten Ventrikels an
Nachlastveränderungen bei Patienten mit
chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie
vor und nach pulmonaler Endarteriektomie**

—

**Quantifiziert durch serielle Messungen der kardialen
Magnetresonanztomographie**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Johannes Börgel
aus Mettingen

Gießen 2016

Aus der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim und der
Abteilung Kardiologie der Justus-Liebig-Universität Gießen
Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Chr. Hamm

Gutachter: Prof. Dr. med. Holger Nef
Gutachter: Prof. Dr. med. Susanne Rohrbach
Tag der Disputation: 06.11.2017

Doktorvater: Prof. Dr. med. Holger Nef

Betreuer der Arbeit: PD Dr. med. Andreas Rolf

Für Greta und Theodor.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG.....	1
1.1 Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie	1
1.1.1 Historie und Epidemiologie.....	1
1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie	2
1.1.3 Remodeling.....	3
1.1.4 Diagnose	5
1.1.5 Therapieoptionen	8
1.1.6 Prognose	10
1.2 Magnetresonanztomographie (MRT)	10
1.2.1 Geschichte der MRT.....	10
1.2.2 Grundlagen und Aufbau der MRT	11
1.2.3 MRT-Sequenzen.....	14
1.2.2 Volumetrie des RV	15
1.2.3 Rechtsventrikuläre Normwerte.....	17
1.2.4 Die Vorteile der kardialen MRT.....	17
1.3 Hämodynamik	18
1.4 Abgeleitete Parameter aus MR und Hämodynamik	18
1.5 Fragestellung	19
2. MATERIAL UND METHODEN.....	20
2.1 Patienten	20
2.2 Ethikvotum	21
2.3 MRT-Protokoll	21
2.3.1 Patientenvorbereitung zur MRT	21
2.4 Durchführung der MRT.....	21
2.5 Bildanalyse	25
2.6 Rechtsherzkatheter Untersuchung.....	26
2.7 Ventrikuloarterielles Coupling.....	26
2.8 Surrogatparameter für das rechtsventrikuläre Reverse-Remodeling.....	29
2.9 Statistik	30
3. ERGEBNISSE.....	31
3.1 Patientenkollektiv	31
3.2 Untersuchungszeitpunkt	32
3.3 Pulmonalarterielle Hypertonie.....	33
3.4 Ventrikuloarterielles Coupling.....	33
3.5 Rechtsventrikuläre Funktion	36
4. DISKUSSION	41
4.1 Einfluss der PEA auf das ventrikuloarterielle Coupling	42
4.1.1 Einfluss der pulmonalen Endarteriektomie auf den mittleren pulmonalarteriellen Druck.....	42
4.1.2 Rechtsventrikuläre Nachlast.....	42
4.1.3 Rechtsventrikuläre Kontraktilität	45
4.1.4 Das ventrikuloarterielle Coupling des rechten Herzens	46
4.2 Einfluss der PEA auf das rechtsventrikuläre Remodeling	49

4.2.1 Das rechtsventrikuläre Remodeling vor PEA.....	50
4.2.2 Das rechtsventrikuläre Reverse-Remodeling nach PEA	51
4.3 Datenakquisition zur Berechnung des ventrikuloarteriellen Couplings	53
4.4 Limitationen dieser Arbeit.....	54
4.4.1 Studiendesign	54
4.4.2 Fallzahl und Patientenauswahl	54
4.4.3 Zeitpunkt der Datenakquisition	55
4.4.4 Aussagen über das rechtsventrikuläre Remodeling.....	55
4.5 Schlussfolgerungen und klinischer Ausblick	55
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	57
5.1 Hintergrund.....	57
5.2 Methoden.....	57
5.3 Ergebnisse.....	58
5.4 Schlussfolgerung	58
6. SUMMARY	59
6.1 Background.....	59
6.2 Methods	59
6.3 Results	60
6.4 Conclusion.....	60
7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	61
8. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....	63
9. LITERATURVERZEICHNIS	64
10. PUBLIKATIONSVERZEICHNIS	72
11. ERKLÄRUNG ZUR DISSERTATION	73
12. DANKSAGUNG	74
13. LEBENS LAUF	75

1. Einleitung

1.1 Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie

1.1.1 Historie und Epidemiologie

Bereits 1837 wurde in der Literatur der erste Fall von chronischer Thromboembolie der großen Lungenarterien beschrieben.⁴⁶ In den folgenden einhundert Jahren wurden nur wenige weitere Fälle dokumentiert. Erst in den 1940er und 1950er Jahren wurden wieder vermehrt Fälle mit demselben Krankheitsbild bekannt. Schon damals erkannte man den Zusammenhang zwischen dem Verschluss der großen Lungengefäße und der daraus resultierenden Symptomatik des Cor pulmonale. Auch die Leitsymptome Dyspnoe, Hämoptoe und Brustschmerz wurden in diesem Zusammenhang beschrieben.¹⁷ In den meisten Fällen wurde die Erkrankung jedoch erst nach dem Tod festgestellt. Da es bis zu diesem Zeitpunkt keine adäquate Therapie gab, starben die meisten Patienten an der aus der Volumenbelastung resultierenden rechtsventrikulären Dekompensation. Erst in den 1960er Jahren gelangen, bedingt durch den medizinischen und technischen Fortschritt, erste erfolgreiche Operationen.^{107 85 86}

Bis vor einigen Jahren ging man davon aus, dass sich bei etwa 0,1 bis 0,5 % aller Patienten, die eine akute Lungenthrombembolie überleben, eine chronisch thromboembolische pulmonale Hypertension (CTEPH) entwickelt.³⁴ Pengo et al. ermittelten jedoch eine kumulative Inzidenz von 3,1 % für den Zeitraum von einem und 3,8 % für den Zeitraum von zwei Jahren nach symptomatischen pulmonalembolischen Ereignissen.⁹⁵ In Großbritannien wird jährlich im Rahmen des National Audit of Pulmonary Hypertension (NAPH) die Inzidenz der pulmonalarteriellen Hypertonie erfasst. Im Zeitraum von April 2012 bis März 2013 gab es 124 Patienten mit einer Form der pulmonalarteriellen Hypertonie. Davon waren 19,2 % an CTEPH erkrankt. Über das Jahr gesehen wurden insgesamt 124 Patienten mittels pulmonaler Endarteriektomie (PEA) therapiert.³⁸

In einer Gesellschaftsstudie, die 342.000 Personen umfasste, ermittelte Oger eine jährliche Inzidenz von sechs Fällen pro 10.000 Einwohner für das Auftreten einer akuten

Lungenembolie.⁹¹ Übertragen auf Deutschland würde dies einer theoretischen jährlichen Fallzahl von circa 1.500 bis 2.500 CTEPH Patienten entsprechen. Weitere Studien gehen hingegen von einer wesentlich höheren Inzidenz aus.⁹⁰ Wirklich zuverlässige Zahlen zur Inzidenz der akuten Lungenembolie gibt es bisher nicht, da häufig keine klinische Diagnose gestellt wird und die Dunkelziffer aus diesem Grund vermutlich höher ist.¹¹¹ Hinzu kommt, dass nicht bei allen Patienten, die an CTEPH erkranken, eine Episode einer akuten Lungenembolie in der Vorgeschichte zu finden ist. Aus diesem Grund dürfte die Anzahl der tatsächlich betroffenen Patienten nochmals höher liegen.

1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Die genaue Ätiologie der CTEPH konnte bis heute nicht vollständig geklärt werden. In nur circa 50 % der Fälle finden sich in der Krankengeschichte venöse thromboembolische Ereignisse.⁹⁴ Aus bisher unbekannten Gründen erfolgt bei diesen Patienten anstatt der physiologischen Auflösung der thrombotischen Emboli die Umwandlung zu organisierten Gerinnseln.²⁸ Auch der Nachweis von Gerinnungsstörungen wie Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Antithrombin-III-Mangel oder einer Fibrinolysestörung gelingt nur bei einer Minderheit der Patienten.⁷⁹ Das mit der Entstehung von Thrombosen assoziierte Lupus-Antikoagulans kann in etwa 10 % der Fälle nachgewiesen werden.³⁴ In einer retrospektiven Multicenterstudie ermittelten Bonderman et al. ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von CTEPH im Zusammenhang mit Splenektomien, ventrikuloatrialen Shunts, infizierten Herzschrittmachern und Schilddrüsenhormonsubstitution bei Hypothyreoidismus.¹¹

Das thromboembolische Material in den Pulmonalarterien von CTEPH-Patienten unterscheidet sich deutlich von den Emboli, die bei akuter Lungenembolie zu finden sind: Während frische Emboli rötlich sind, leicht zerfallen und keine starke Adhäsion zu den Gefäßwänden aufweisen, ist das thrombotische Material bei der CTEPH eher weißlich-hell, organisiert und fest mit der Media der Gefäßwand verbunden.⁶⁹ Eine intakte Intima ist nicht zu finden; diese ist in den meisten Fällen verdickt und bildet eine Pseudo-intima.⁶⁹ Es finden sich Kollagen, Hämosiderin, inflammatorische Infiltrate, atherosklerotische Veränderungen und Kalzifizierungen in der Gefäßwand.⁷⁹ In den Bereichen der großen Pulmonalarterien ist das Gefäßlumen häufig noch teilperfundiert. Weiter distal sind die Abgänge der Segment- und Subsegmentarterien hingegen in den meisten Fällen komplett verschlossen.²⁸ Auch die Verdickung der Pseudointima nimmt nach

distal immer weiter zu. Dadurch ist der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) erhöht. In den meisten Fällen sind mehr als 40 % des pulmonalarteriellen Gefäßbettes obstruiert. Das Auftreten akuter thrombotischer Emboli kann den Blutfluss noch weiter verringern. Durch den erhöhten PVR und den daraus resultierenden verminderten Blutfluss kommt es zu einer erhöhten Nachlast und damit zur Druckbelastung des rechten Ventrikels, was zur Dilatation und Hypertrophie führt.⁷⁹ Bedingt durch diese erhöhte Druckbelastung kann dann das rechte Herz seine Hauptfunktion, nämlich die Aufrechterhaltung einer konstanten Lungenperfusion ohne Druckspitzen bei variabler Kreislaufbelastung, nicht mehr erfüllen.⁸ Unbehandelt führt die CTEPH in den meisten Fällen durch eine rechtsventrikuläre Dekompensation zum Tode.³¹ Durch die ausgeprägte Dilatation des rechten Ventrikels kommt es zudem häufig zur Kompression des linken Ventrikels.²⁸

Das interventrikuläre Septum ist bei einem Gesunden normalerweise in den rechten Ventrikel gewölbt. Diese nach rechts gerichtete Wölbung wird durch einen positiven Druckgradienten zwischen linkem und rechtem Ventrikel aufrechterhalten. Im blutleeren Herzen hingegen zeigt das Septum keine Wölbung.⁷⁵ Die pathologische Volumenüberladung des rechten Ventrikels führt bei Lungenhochdruck zur Aufhebung bzw. zur Umkehr dieses Druckgradienten und damit zur Abflachung und Linksverschiebung des Septums in den linken Ventrikel. Dies führt zu einem D-förmigen linken Ventrikel („D-shaped left ventricle“).⁸⁷

Bei einigen Patienten lässt sich beobachten, dass zudem auch die distal hinter dem Verschluss liegenden kleinen Pulmonalgefäße mit einem Durchmesser kleiner als 300 µm betroffen sind. Hier spielen wahrscheinlich Pathomechanismen eine Rolle, die auch für die Ätiologie der idiopathischen pulmonalarteriellen Hypertonie (IPAH) verantwortlich sind.⁷⁹

1.1.3 Remodeling

Im Vergleich zum symmetrisch und konzentrisch geformten linken Ventrikel ist die Form des rechten Ventrikels deutlich komplexer und damit auch wesentlich komplizierter zu vermessen. Er liegt dem linken Ventrikel halbmondförmig an. Dabei bildet die freie Ventrikelwand die konvexe und das Ventrikelseptum die konkave Begrenzung des Ventrikels. Die Form gleicht einer auf den Kopf gestellten Pyramide, deren Basis auf der Ebene der Trikuspidalklappe liegt.⁶²

Durch diesen besonderen anatomischen Aufbau hat der rechte Ventrikel in Bezug auf sein Volumen eine größere Oberfläche als der linke Ventrikel.²⁴ Die Ventrikelwand des rechten Ventrikels ist im Vergleich zu der des linken Ventrikels aufgrund der geringeren Muskelmasse deutlich dünner und weist ein ausgeprägtes Trabekelwerk auf. Zwar pumpt der rechte Ventrikel das gleiche Blutminutenvolumen wie der linke Ventrikel, jedoch ist dazu aufgrund der im Vergleich zum Körperkreislauf deutlich niedrigeren Druckverhältnisse im Lungenkreislauf etwa nur ein Viertel der Pumpleistung des linken Ventrikels notwendig.⁷³ Aufgrund des größeren Verhältnisses von Oberfläche zu Volumen und der geringeren Wanddicke ist die Compliance des rechten Ventrikels deutlich höher als die des linken Ventrikels. Kommt es zu einer akuten Nachlasterhöhung, so reagiert der rechte Ventrikel mit einer Steigerung des Volumens.¹⁵

Es gibt unterschiedliche Erkrankungen und Ursachen, wie z.B. pulmonalerterielle Hypertonie (PAH), linksventrikuläre Pumpfunktionsstörungen, Lungentransplantation oder Rhythmusstörungen, die zu einer erhöhten Nachlast für den rechten Ventrikel führen können. Als Folge einer chronischen Nachlaststeigerung kommt es auf makroskopischer und zellulärer Ebene zu pathologischen Veränderungen des rechten Ventrikels. Diese Anpassungsvorgänge werden als „Remodeling“ bezeichnet. Dabei wird zwischen zwei verschiedenen Phasen des Remodelings unterschieden. Durch den Anstieg der Nachlast kommt es zu einem adaptiven Remodeling. Dieses ist durch eine konzentrische Hypertrophie des rechten Ventrikels geprägt. Die Hypertrophie des Myokards entsteht sowohl durch Proliferation und Wachstum der Kardiomyozyten als auch durch eine Proliferation des stützenden Bindegewebes.¹⁰ Es kommt dabei nur zu einer geringfügigen Dilatation und Volumenzunahme des Ventrikels, die Ejektionsfraktion des Ventrikels bleibt erhalten und das ventrikuloarterielle Coupling, welches das Zusammenspiel von Ventrikel und nachgeschaltetem pulmonalerteriellen Gefäßsystem beschreibt, ist nicht gestört. Die Myokardmasse nimmt im Verhältnis zum Ventrikelvolumen zu. Dieser Kompensationsmechanismus im Rahmen des adaptiven Remodelings funktioniert jedoch nur bis zu einem gewissen Grad der Volumenbelastung des rechten Ventrikels. Kommt es zu einem weiteren Anstieg der Nachlast, so führt dies schnell zu einer Dilatation des rechten Ventrikels. Damit gehen ein ungünstigeres Verhältnis von Muskelmasse zu Ventrikelvolumen und eine verminderte rechtsventrikuläre Kontraktilität einher. Dementsprechend nimmt die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion ab und es kommt zu einem gestörten ventrikuloarteriellen Coupling.¹¹³

1.1.4 Diagnose

Die von der CTEPH betroffenen Patienten fallen in der Regel durch unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Leistungsknick oder Belastungsdyspnoe auf.¹¹⁵ Für die korrekte Diagnosestellung der CTEPH werden vier Kriterien gefordert, die erfüllt sein müssen:

1. Die pulmonalarterielle Hypertonie muss symptomatisch sein.¹¹⁴
2. Der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) muss größer als 25 mmHg sein. Alternativ muss der pulmonalarterielle Wedge-Druck kleiner als 15 mmHg sein.¹¹⁴ Der normale mittlere pulmonalarterielle Druck in Ruhe liegt unabhängig von Alter und ethnischer Zugehörigkeit bei etwa $14,0 \pm 3,3$ mmHg.⁶³ Nach WHO-Definition wird ein mPAP unter 21 mmHg als normal angesehen, ein mPAP zwischen 21 und 25 mmHg gilt als grenzwertig. Definitionsgemäß liegt eine pulmonale Hypertonie vor, sobald der mPAP einen Wert von 25 mmHg überschreitet.⁷⁹ Definierte Grenzwerte für die pulmonale Hypertonie unter Belastung gibt es aufgrund von großen altersabhängigen interindividuellen Unterschieden bisher nicht.⁶³
3. Der Verschluss der Pulmonalarterien sollte anhand eines Perfusionsdefekts nachgewiesen sein.¹¹⁴
4. Eine vorangegangene effektive Antikoagulation sollte über mindestens drei Monate erfolgt sein.¹¹⁴

In der Venedig-Klassifikation von 2003 wurde die CTEPH in eine proximale und eine distale Form unterteilt. Da es jedoch bezüglich der genauen Zuordnung keinen Expertenkonsens gibt, wurde in der Dana-Point-Klassifikation von 2008 diese Unterteilung aufgehoben, sodass in der aktuellen Klassifikation die CTEPH eine einzelne Subgruppe der pulmonalarteriellen Hypertonie darstellt.¹⁰⁶ Die Diagnose CTEPH wird bei den meisten Patienten im Rahmen einer Diagnostik der pulmonalarteriellen Hypertonie, Dyspnoe, Rechtsherzversagen, unklaren Synkopen oder Thoraxschmerz gestellt. Nur selten fallen die Patienten bei Follow-Up-Untersuchungen zur akuten Lungenembolie auf.²⁸

Vor Diagnosestellung ist ein Großteil der Patienten über Monate bis Jahre frei von Symptomen. Eine zunehmende Belastungsdyspnoe als klinische Manifestation der pulmonalarteriellen Hypertonie tritt erst bei einem funktionellen Verlust von 60 % des Gefäßbetts auf.⁷⁰ Anders als bei anderen Formen der pulmonalarteriellen Hypertonie

weisen die von CTEPH betroffenen Patienten häufig eine progrediente Periodik der Beschwerden auf. Oft kommt es auch zu Phasen völliger Beschwerdefreiheit, sogenannten „Honeymoon“-Perioden.¹¹⁵

Zur Bestimmung der geforderten Kriterien erfolgen im Rahmen der Diagnostik verschiedene Untersuchungen. In Abbildung 1 ist der empfohlene Verlauf der Diagnostik dargestellt.

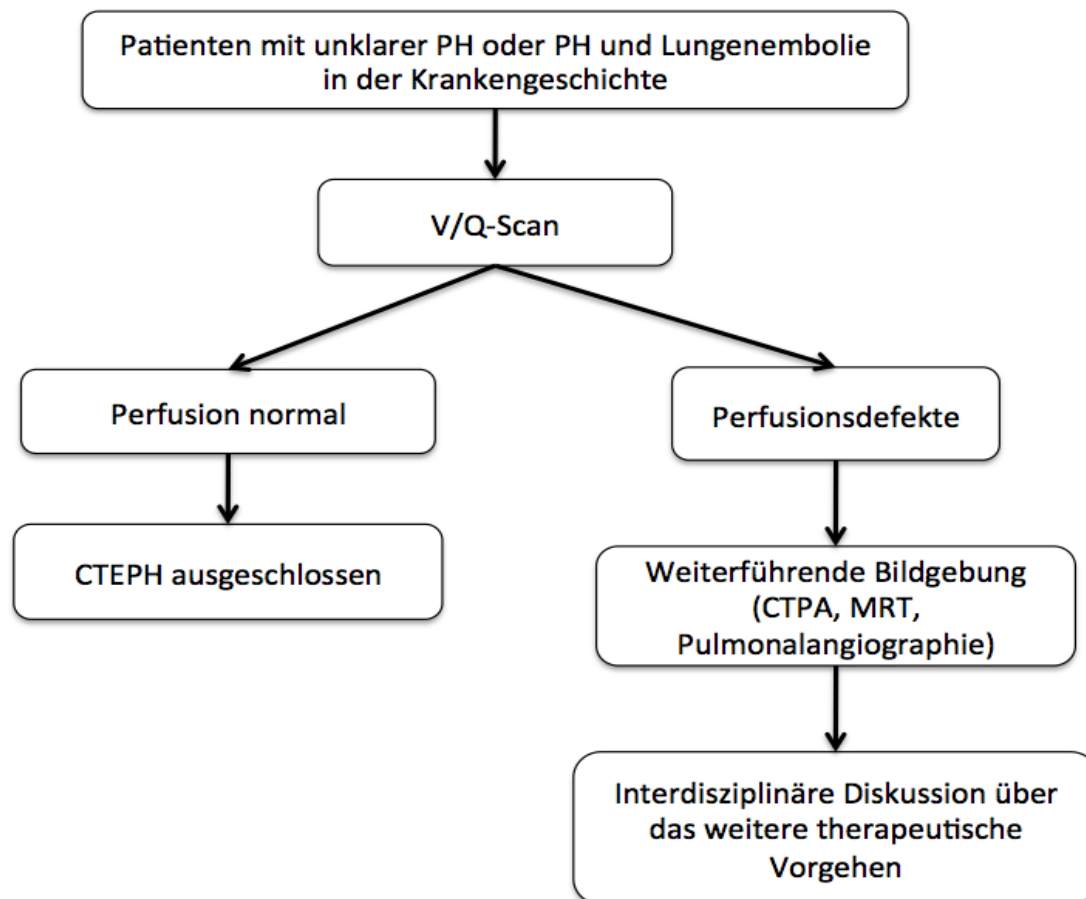


Abbildung 1 - Empfohlener Diagnostikablauf zur CTEPH. (modifiziert nach ⁴⁹)

Folgende Untersuchungen werden zur Diagnosestellung bzw. zur Einschätzung der Operabilität durchgeführt:

In der Ventilations-Perfusions-Szintigraphie (V/Q-Scan) fallen bei CTEPH-Patienten große Lungenareale auf, die zwar ventiliert, jedoch nicht perfundiert sind. Weist die V/Q-Szintigraphie keine Defekte auf, so kann eine CTEPH mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.⁷⁹ Auf die Ventilationsszintigraphie kann auch verzichtet werden.⁷⁰

In der transthorakalen Echokardiographie (TTE) lässt sich die Morphologie und Funktion des RV und der Klappen beurteilen und der systolische pulmonalarterielle Druck (sPAP) abschätzen.³¹

Zur weiteren Diagnose und zur Beurteilung der Operabilität wird eine Pulmonalisangiographie durchgeführt. Hier zeigen sich abrupte Gefäßabbrüche sowie eine gewebeartige Gefäßkontur, die durch die exzentrische Organisation des thrombotischen Materials verursacht wird.⁷⁹

In der computertomographischen Pulmonalisangiographie (CTPA) fallen bei CTEPH-Patienten ähnlich wie in der Pulmonalisangiographie plötzliche Kontrastmittelabbrüche und exzentrische Kontrastmittelfüllungsdefekte auf. Darüber hinaus erscheinen Perfusionsdefekte im hochauflösenden Lungenscan (HRCT) als mosaikartiges Muster.

Die Nachteile der CTPA und der Pulmonalisangiographie sind zum einen die hohen Strahlenbelastungen und zum anderen die Gabe von nephrotoxischem Kontrastmittel. Die Magnetresonanztomographie (MRT) kommt bei ähnlich guten Ergebnissen wie Pulmonalisangiographie und CTPA ohne Strahlenbelastungen aus.⁷⁹ Da CTEPH-Patienten im Laufe ihrer Behandlung mehrfach untersucht werden müssen, kommt der MRT deshalb eine besondere Bedeutung zu. Es zeigen sich ebenfalls die typischen Befunde der CTEPH: plötzliche Gefäßabbrüche, intravaskuläre gewebeartige Strukturen und thrombotisches Material. Bei der Beurteilung der Verschlüsse ist die CT-Untersuchung der MRT aufgrund der besseren Auflösung überlegen.²⁵

Die Schlüsselrolle der MRT im Rahmen der CTEPH-Diagnostik kommt der Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion zu. Die MRT ist heute der Goldstandard zur Beurteilung der RV- und LV-Funktion und ermöglicht zudem Flussmessungen in den großen Gefäßen und die Beurteilung paradoxer Ventrikelseptumbewegungen.^{2, 65} Aufgrund der geringen Intra- und Interobserver-Variabilität kommt dem Verfahren insbesondere für Follow-Up-Untersuchungen eine hohe Bedeutung zu.^{7, 41} Zudem lässt die komplexe Geometrie des rechten Ventrikels keine geometrischen Annahmen zur echokardiographischen Berechnung der Ejektionsfraktion zu. Standardparameter der rechtsventrikulären Beurteilung in der Echokardiographie ist daher die TAPSE.⁸¹ Gerade dieser Parameter ist für intraindividuelle Vergleiche ungenau, weil die longitudinale Kontraktion wesentlich schlechter mit der RV-Funktion korreliert ist als die radiale Kontraktion.⁶⁰

Auch die Ergebnisse in der Magnetresonanztomographie (MRA) der Pulmonalarterie sind vergleichbar mit denen der konventionellen Pulmonalisangiographie, sodass die

MRA hier ebenfalls die Pulmonalisangiographie ergänzt und in Zukunft möglicherweise als Standard ablösen kann.²⁵

1.1.5 Therapieoptionen

Die Therapie der CTEPH besteht aus verschiedenen Ansatzpunkten. Neben allgemeinen Maßnahmen wie der Vermeidung von Stressoren und gezieltem Training zur Verbesserung der Belastbarkeit kommen weitere supportive Maßnahmen zur Anwendung. Dabei kommen Diuretika zur Verhinderung von Ödemen und Ergüssen zum Einsatz. Zudem wird eine medikamentöse Rhythmus- und Frequenzkontrolle bei häufig auftretenden tachykarden Rhythmusstörungen angestrebt.¹¹⁵

Des Weiteren erhalten alle Patienten zum Schutz vor erneuten thromboembolischen Ereignissen eine lebenslange Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten.^{48, 93} Bei fehlender Evidenz erfolgt diese Therapie vor allem aufgrund von Erfahrungen, die bei der Therapie der Lungenembolie und der PAH gesammelt wurden.¹¹⁵

Die PEA ist zurzeit die einzige Therapieoption der CTEPH, die zu einer Verbesserung der Prognose für die Patienten führt und in einigen Fällen sogar eine völlige Normalisierung der Hämodynamik ermöglicht.^{31, 115}

Zu großen Teilen wurde diese Operationstechnik von Dr. S. W. Jamieson an der UCSD in Kalifornien entwickelt und etabliert. Von weltweit bisher 3500 PEA-Operationen wurden mehr als 2000 an der UCSD als größtes von insgesamt circa 20 Zentren für CTEPH durchgeführt, sodass man dort über sehr umfassende Erfahrungen in der Behandlung verfügt.^{69, 110}

Ziele der Operation sind erstens eine Normalisierung der Hämodynamik, um der Rechtsherzbelastung durch die pulmonale Hypertension entgegenzuwirken, zweitens eine Verbesserung der Respiration, indem Lungensegmente, die zwar ventiliert, jedoch bedingt durch das thrombotische Material nicht perfundiert sind, reperfundiert werden und drittens die Prävention von Rechtsherzversagen und weiteren Verschlüssen großer Lungengefäße durch appositionelles Thrombuswachstum und sekundäre Vaskulopathien.¹¹⁰

Obwohl die Verschlüsse der Pulmonalarterien meistens hochgradig sind und schon über einen längeren Zeitraum bestehen, kommt es - anders als es bei anderen Organen der Fall wäre - nicht zu ischämischen Parenchymschäden der Lunge. Dies ist in der besonderen Art der Blutversorgung der Lunge begründet: zum einen gibt es die Vasa publica,

die bei CTEPH-Patienten von der Thrombosierung betroffen sind, zum anderen gibt es die Vasa privata, die in diesem Fall trotz Verschluss der Pulmonalarterien eine Versorgung des Lungenparenchyms gewährleisten.

Von besonderer Bedeutung für den Erfolg dieser Operation ist die Auswahl geeigneter Patienten. Die PEA-Einschlusskriterien umfassen:

- NYHA-Stadium III oder IV,
- pulmonalvaskulärer Widerstand > 300 und $< 1200 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$,
- chirurgisch erreichbare Thromben, gesichert durch Bildgebung,
- keine schwerwiegenden Komorbiditäten,¹¹⁰ insbesondere keine funktionellen Störungen des Lungenparenchyms,^{31, 34}
- symptomatische pulmonalarterielle Hypertension mit einem mittleren pulmonalarteriellen Druck $> 25 \text{ mmHg}$,
- Sicherung der Diagnose nach mindestens dreimonatiger effektiver Antikoagulation.⁷⁰

Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, nicht sofort zu operieren, da sich bei einigen Patienten innerhalb der dreimonatigen Antikoagulation die hämodynamischen Verhältnisse stabilisieren und zudem eine vollständige Organisation des thrombotischen Materials erreicht wird, was die intraoperativen Bedingungen und die Erfolgsaussichten verbessert.⁴⁸

Die PEA wird in Hypothermie und bei Kreislaufstillstand durchgeführt. Dies ermöglicht klare intraoperative Sichtverhältnisse für den Operateur, vermindert Blutungen aus Shunts zwischen System- und Pulmonalkreislauf und reduziert durch die damit verbundene Hypothermie die Gefahr von zerebralen Schädigungen.⁵⁷

Die Operation erfolgt unter Einsatz eines kardiopulmonalen Bypasses durch eine Herzlungenmaschine. Dadurch ist eine Abkühlung des Patienten innerhalb von 60 bis 90 Minuten auf unter 20°C möglich. Bei Kreislaufstillstand, der jeweils eine Dauer von 20 Minuten für die rechte und linke Pulmonalarterie nicht überschreiten sollte, erfolgt dann die Entfernung des thrombotischen Materials.⁵³ In den meisten Fällen kann so das gesamte organisierte thrombotische Material zusammen mit der Intima entfernt werden. Anschließend wird der Patient innerhalb von circa 90 Minuten wieder aufgewärmt.¹¹⁰

Bei Patienten, die aufgrund von schweren Komorbiditäten oder anderen Kontraindikationen nicht für eine PEA in Frage kommen, ist neuerdings die Ballondilatation der Pulmonalarterien eine alternative Therapieoption. Allerdings ist diese Art der Intervention nur möglich, wenn die Stenosen im Bereich des Hauptstammes oder der Segment-

arterien liegen. Komplette Verschlüsse oder Stenosen im Bereich der distalen, kleinen Arterien können nicht erfolgreich behandelt werden.⁹⁶

Eine medikamentöse Therapie ist ähnlich wie bei PAH-Patienten möglich. Zum Einsatz kommen hier Prostanoiden, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und Phosphodiesterase-V-Inhibitoren mit dem Ziel den PVR herabzusetzen. Hiervon profitieren vor allem Patienten, bei denen die kleinen Pulmonalgefäße betroffen sind.⁷⁹

1.1.6 Prognose

Unbehandelt führt die CTEPH in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung schnell zum Tod. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten ohne Therapie mit einem mPAP über 40 mmHg liegt bei 30 %; steigt der mPAP über 50 mmHg sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate auf 10 %.^{33, 100} Die postoperative Mortalität nach PEA liegt zwischen fünf und 24 %. Entscheidend für das postoperative Überleben ist die Erfahrung des Operators.³⁴ In Zentren, in denen regelmäßig PEAs durchgeführt werden, liegt die postoperative Mortalität bei unter 11 %.⁴⁸

Der präoperative PVR ist ein Prädiktor für die perioperative Mortalität. Bei einem Widerstand kleiner als $900 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ liegt die Mortalität bei 4 % und steigt bei einem Widerstand zwischen 900 und $1200 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ auf 10 % an. Ein PVR größer als $1200 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ hat eine Mortalität von 20 % zur Folge. Auch anhand des postoperativen PVR lässt sich eine Aussage über die Prognose treffen. So haben Patienten mit einem postoperativen PVR größer als $500 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ eine wesentlich höhere Mortalitätsrate von 30,6 % im Vergleich zu Patienten mit einem Widerstand kleiner als $500 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$, bei denen die Mortalitätsrate bei 0,9 % liegt.⁴⁸

1.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

1.2.1 Geschichte der MRT

Das Prinzip der Magnetresonanz konnte erstmals 1946 erfolgreich demonstriert werden.^{9, 97} 1973 gelang es dann Lauterbur erstmals das Phänomen zur Bildgebung zu nutzen.⁷² Durch die Einführung der Fourier-Transformations-Technik durch Ernst 1975 wurde es möglich, den Signalen eine genaue Ortskodierung zuzuweisen und somit

Schnittbilder zu ermöglichen.³² Die erste Ganzkörper-MRT-Untersuchung eines Menschen wurde 1977 von Damadian durchgeführt.²⁷ Klinisch nutzbar wurde die Technik jedoch erst mit den rasanten technischen Fortschritten in den letzten Jahrzehnten des vergangenen Jahrhunderts, die zur Entwicklung immer schnellerer Tomographen und Rechnern führten und die Verarbeitung der riesigen Datenmengen ermöglichten.⁶ In der kardialen MRT-Bildgebung kommen heute ausschließlich Tomographen mit einer Magnetfeldstärke > 1 Tesla zum Einsatz, da bei einer geringeren Feldstärke das Signal-Rausch-Verhältnis zu stark abfällt, was dann in einer schlechteren Bildqualität resultiert. In der heutigen klinischen Routine haben die meisten MRT-Scanner eine Magnetfeldstärke von 1,5 bzw. 3 Tesla.

1.2.2 Grundlagen und Aufbau der MRT

Im MRT wird der gesamte Körper einem homogenen magnetischen Grundfeld B_0 ausgesetzt. In jeder Zelle des Körpers richtet sich das magnetische Moment der positiv geladenen Protonen, deren Vektoren sonst in unterschiedliche Richtungen im Raum weisen, entsprechend diesem Feld parallel bzw. antiparallel aus. Zudem führt das magnetische Moment jedes geladenen Protons eine sogenannte Präzessionsbewegung, d.h. eine Art Kreiselbewegung um die eigene Achse aus. Die Frequenz der Präzessionsbewegung (Larmorfrequenz) ist abhängig von der Art des Gewebes und der Grundfeldstärke B_0 und nimmt mit steigender Feldstärke zu. Die parallele Ausrichtung ist energetisch günstiger, deshalb richten sich mehr Protonen parallel als antiparallel zum Grundfeld entlang der z-Achse aus und bilden so einen Summenvektor, die sogenannte Longitudinalmagnetisierung. Die Stärke dieser Magnetisierung ist direkt abhängig von der Protonendichte des jeweiligen Gewebes. Da diese Longitudinalmagnetisierung aufgrund des gleichsinnig ausgerichteten longitudinalen Grundfeldes nicht gemessen werden kann, müssen die Protonen aus ihrer Gleichgewichtslage gebracht werden. Dies geschieht durch Einstrahlung eines Hochfrequenz-Pulses, dessen Frequenz gleich der Larmorfrequenz des Gewebes sein muss, um eine Auslenkung der Protonen und damit des Summenvektors senkrecht, also transversal zum Grundfeld B_0 zu bewirken. Stimmen die Frequenzen von Hochfrequenz-Puls und Larmorfrequenz überein, so spricht man von Resonanzbedingung und eine Auslenkung ist möglich. Durch den Hochfrequenz-Puls wird die Präzessionsbewegung der Protonen synchronisiert. Der Winkel zwischen Grundfeld und ausgelenkten Protonen wird als Flip-Winkel bezeichnet und ist abhängig

vom verwendeten Hochfrequenz-Puls. Die Transversalmagnetisierung rotiert um die z-Achse und induziert so eine messbare Spannung, das sogenannte MR-Signal.⁸⁹

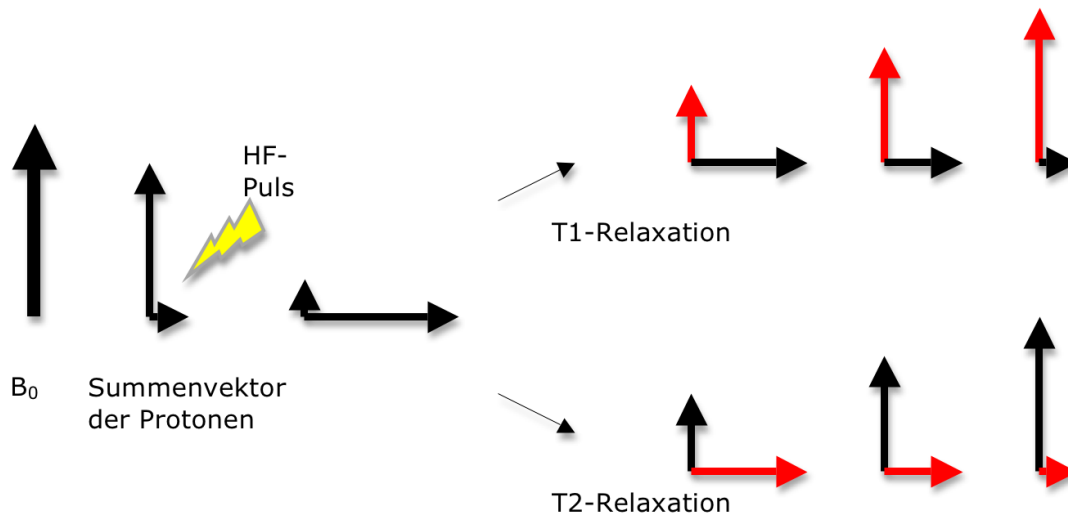


Abbildung 2 - T1- und T2-Relaxation. Die T1-Relaxationszeit beschreibt die Rückkehr der Longitudinalmagnetisierung; die T2-Relaxationszeit die Abnahme der Transversalmagnetisierung. (Abbildung modifiziert nach ⁴²)

Nach der Auslenkung durch den Hochfrequenz-Puls gehen die Protonen wieder in ihre Ausgangslage zurück, da dies ein energetisch günstigerer Zustand ist. Das bedeutet, dass der transversale Vektor (transversale Magnetisierung) abnimmt und der longitudinale Vektor (longitudinale Magnetisierung) im Gegenzug zunimmt. Die auf den Hochfrequenz-Puls folgende Zunahme der longitudinalen Magnetisierung wird T1-Relaxation genannt. Die T1-Zeit ist erreicht, wenn ca. 63 % der ursprünglichen longitudinalen Magnetisierung erreicht ist. Die Abnahme der transversalen Magnetisierung entspricht der T2-Relaxation. Nimmt die transversale Magnetisierung ab, so wird auch das messbare MR-Signal schwächer; dieses mit der T2-Relaxation abnehmende Signal nennt man Free Induction Decay (FID). Von der T2-Zeit spricht man, wenn ca. 37 % der transversalen Magnetisierung abgebaut ist. Verschiedene Gewebe haben unterschiedliche T1- und T2-Zeiten; dies ermöglicht die Unterscheidung der Gewebe und ist die elementare Voraussetzung für die Bildentstehung in der MRT. Um den Signalen eine Ortskodierung zuzuteilen, werden in allen drei Raumebenen Gradientenfelder geschaltet, welche die Larmorfrequenzen der Protonen verändern. So ist es durch den Hochfrequenz-Puls möglich, nur Protonen in einer ganz bestimmten Position auszu lenken. Das Gradientenfeld entlang der z-Achse ermöglicht eine Schichtselektion. Die

Gradientenfelder entlang der x- und y-Achse werden zur Phasen- bzw. zur Frequenzkodierung benötigt. Durch die Fourier-Transformation können dann Bilder berechnet werden. Die Echo-Zeit (TE) entspricht dem Intervall zwischen Hochfrequenzimpuls und Signalauslesung. Die Repetitionszeit (TR) ist das Intervall zwischen zwei aufeinanderfolgenden Hochfrequenzimpulsen.⁸⁹

Das Signalverhalten eines Gewebes wird vor allem durch Protonendichte, T1- und T2-Zeit bestimmt. Durch unterschiedliche Gewichtungen dieser Parameter können so Strukturen hinsichtlich bestimmter Fragestellungen untersucht werden.

Eine Möglichkeit das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) zu verbessern, besteht in der wiederholten Durchführung einzelner Messungen. Dabei werden Mittelwerte aus mehreren Messungen gebildet. Mit zunehmender Anzahl von Messungen n wird das Signal-Rausch-Verhältnis größer; dies resultiert in einer besseren Bildqualität. Allerdings steigt das Signal-Rausch-Verhältnis nicht linear mit der Anzahl von Messungen sondern nur mit der Wurzel an:

$$SNR \propto \sqrt{n}.^{99}$$

Ein Magnetresonanztomograph besteht aus mehreren Komponenten:

- **Magnet:** Der Magnet baut ein statisches Grundfeld auf. In der klinischen Routine werden meist MRTs mit supraleitenden Magneten genutzt. Diese ermöglichen Feldstärken von bis zu 9,4 Tesla, was mit anderen Magneten, wie Widerstands- oder Permanentmagneten (beide bis 0,3 Tesla Feldstärke) nicht zu erreichen ist. Mit steigender Feldstärke verbessert sich das Signal-Rausch-Verhältnis und ermöglicht eine bessere Auflösung. Allerdings geht diese Verbesserung mit Kontrasteinbußen, bedingt durch verminderte T1-Unterschiede verschiedener Gewebe, einher. Die Verwendung von supraleitenden Magneten geht aufgrund der benötigten Kühlleistung mit extrem hohen Energiekosten einher. Durch das Einbringen des Patienten in den Tomographen entstehen im Magnetfeld Inhomogenitäten. Zur Homogenisierung des Grundfeldes wird eine Shimeinheit verwendet, die Gegenfelder zum Ausgleich dieser Störungen im Grundfeld erzeugt.
- **Gradientensystem:** Durch das Gradientensystem werden drei orthogonal zueinander ausgerichtete Gradientenfelder aufgebaut. Diese ermöglichen eine exakte Zuordnung der Signale im dreidimensionalen Raum. Für die einzelnen MR-

Sequenzen müssen diese Gradientenspulen in kurzen Abständen an- und wieder abgeschaltet werden, was den hohen Geräuschpegel während einer MRT-Untersuchung verursacht.

- Hochfrequenz-Einheit (HF-Einheit): Es wird zwischen Ganzkörper-, Oberflächen- und Phased-Array-Spulen unterschieden. Diese können sowohl ein Magnetfeld (das HF-Feld) aufbauen, als auch Signale empfangen, die dann zu Bilddaten weiterverarbeitet werden.
- Rechner: zur Planung und Steuerung der Bildakquisition, Dokumentation und zur Speicherung der Bilderserien.¹⁰⁵

1.2.3 MRT-Sequenzen

Spin-Echo-Sequenzen sind die ältesten Sequenzen. Dabei wird durch einen 90° -Puls eine Transversalmagnetisierung aufgebaut. Durch Inhomogenitäten des Grundfeldes driften die Vektoren in der xy-Ebene auseinander, sie dephasieren durch den $T2^*$ -Effekt. Wird ein 180° -Puls eingestrahlt, so werden die Vektoren in der xy-Ebene invertiert und laufen nun wieder aufeinander zu; sie rephasieren und geben, wenn sie sich wieder getroffen haben, ein Spin-Echo-Signal ab, das gemessen wird. Dieses Spin-Echo-Signal hat durch die fortschreitende $T2$ -Relaxation eine geringere Amplitude als das FID. Der Hauptnachteil dieser Sequenzen liegt in der sehr langen Messzeit von mehreren Minuten. Dies führt zu Problemen durch Patientenbewegung, Atemexkursion und Herzaktion. Auch können durch die langen Messzeiten keine Aufnahmen in Atempause-Technik durchgeführt werden. Reine Spin-Echo-Sequenzen finden deshalb in der klinischen Routine kaum noch eine Anwendung.

Turbo-Spin-Echo-Sequenzen ermöglichen eine wesentlich schnellere Datenakquisition. Durch Einstrahlung mehrerer aufeinanderfolgender 180° -Pulse können in kürzerer Zeit mehr Messungen durchgeführt werden. So sind Aufnahmen einzelner Schichten in Atempause möglich.

Gradient-Echo-Sequenzen werden unter Verwendung eines Anregungspulses durchgeführt, der kleiner als 90° ist. Dadurch wird nicht die gesamte Longitudinalmagnetisierung abgebaut und auch die Transversalmagnetisierung ist kleiner als bei einem 90° -Puls in der Spin-Echo-Sequenz. Durch das Gradientenfeld zur Frequenzkodierung kommt es nun zur Dephasierung der Vektoren in der xy-Ebene. Durch Invertierung des Gradientenfeldes wird eine Rephasierung erzielt; die Vektoren laufen wieder

aufeinander zu und treffen sich in ihrer ursprünglichen Position wie nach dem Anregungspuls. Dabei wird ein Echosignal erzeugt. Ein 180° -Puls, wie in der Spin-Echo-Sequenz, ist nicht notwendig. Gradient-Echo-Sequenzen erlauben wesentlich kürzere Messzeiten, da durch den geringeren Flip-Winkel weniger longitudinale Magnetisierung verbraucht wird, der Anregungspuls an sich weniger Zeit in Anspruch nimmt und der 180° -Puls komplett ausgelassen werden kann.

Steady-State Free-Precession-Sequenzen (SSFP-Sequenzen, wie z.B. TrueFISP) sind eine Variante der Gradient-Echo-Sequenzen, bei der die Repetitionszeit TR kürzer als die T2-Relaxation ist. Durch Überlagerung ermöglicht dies die gleichzeitige Messung von FID und Spin-Echo. Dabei ist es notwendig, alle durch die zur Ortskodierung notwendigen Gradientenfelder entstehenden Inhomogenitäten sofort durch Inversion der Gradientenfelder zu neutralisieren. SSFP-Sequenzen weisen einen hohen Blut-Myokard-Kontrast auf und sind zudem durch die extrem kurzen Messzeiten sehr unempfindlich gegenüber Flussartefakten. Dadurch sind diese Sequenzen sehr gut zur Beurteilung der kardialen Funktion geeignet.⁸⁹

1.2.2 Volumetrie des RV

In der Vergangenheit wurde die Bedeutung des rechten Ventrikels lange Zeit vernachlässigt und das rechte Herz vor allem als Reservoir angesehen.⁴⁴ Im Vergleich zur Volumetrie des linken Ventrikels, die in der klinischen Routine heute regelmäßig angewandt wird, ist das Volumen des rechten Ventrikels bedingt durch die komplexe, asymmetrische Form wesentlich schwerer exakt zu bestimmen.⁶¹ In der klinischen Routine wird das rechtsventrikuläre Volumen heute in der Regel mittels Echokardiographie bestimmt. Diese Methode stellt eine schnelle und kostengünstige Möglichkeit dar, ist jedoch mit einer relativ geringen Genauigkeit verbunden und zudem sehr stark von der Erfahrung des Untersuchenden abhängig.^{3, 13} Die Berechnung des rechtsventrikulären Volumens erfolgt dabei anhand geometrischer Modelle, die der wahren Geometrie des rechten Ventrikels nur näherungsweise entsprechen.⁷⁴ Die 3D-Echokardiographie ist diesbezüglich genauer, jedoch treten auch bei dieser Methode Ungenauigkeiten auf, wenn der rechte Ventrikel nicht komplett einsehbar ist.^{36, 112} Eine weitere Möglichkeit ist die Radionuklidventrikulographie. Durch die eingesetzten radioaktiv markierten Substanzen kommt es jedoch zu einer Strahlenbelastung. Auch die Angiographie ist mit einer Strahlenbelastung verbunden; zudem kommen Kontrastmittel zum Einsatz, die,

vor allem bei wiederholten Untersuchungen, eine weitere Belastung darstellen. Bei beiden Methoden erfolgt die rechtsventrikuläre Volumetrie ebenfalls anhand von geometrischen Hypothesen und ist somit relativ ungenau.^{39, 76}

Eine genauere Bestimmung des rechtsventrikulären Volumens ist durch die MRT möglich; sie gilt heute als Goldstandard zur Bestimmung des rechtsventrikulären Volumens, der Funktion und der Muskelmasse.^{7, 41} Jauhiainen et al. verglichen in ihrer Studie Volumetrien des rechten Ventrikels aus axialen Schnitten mit Schnitten entlang der Achse des rechtsventrikulären Einflusstraktes und konnten dabei zeigen, dass die axiale Schichtung in der Volumetrie zu etwas genaueren Ergebnissen führt.⁵⁴

Die Bestimmung des linksventrikulären Volumens ist bedingt durch den relativ einfachen Aufbau des linken Herzens normalerweise unkompliziert. Dabei wird der Ventrikel vereinfacht als Rotationsellipsoid betrachtet. Anhand des maximalen Längs- und Querdurchmessers kann das Volumen bestimmt werden. Diese Methode liefert auf den rechten Ventrikel angewandt nur sehr ungenaue Werte. Für die Volumetrie des rechten Ventrikels, der dem linken Ventrikel schalenförmig aufliegt, wird aus diesem Grund die Scheibchensummutations-Methode nach der modifizierten Simpson-Regel genutzt. Da sich das Gesamtvolumen eines Körpers aus der Summe von Einzelvolumina zusammensetzt, kann aus der Vermessung einzelner Schichten bei bekannter Schichtdicke das Gesamtvolumen berechnet werden. Das Volumen der nicht abgebildeten Schichten wird dabei interpoliert.¹⁰⁹

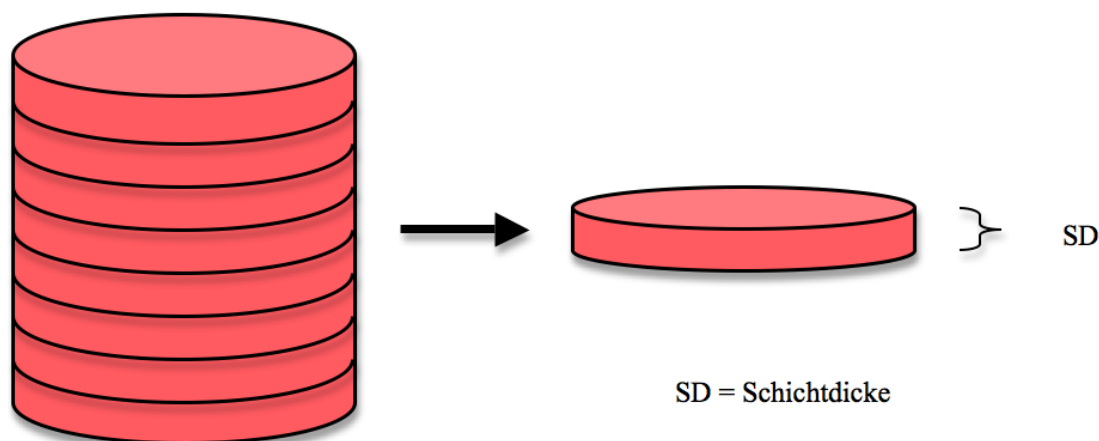


Abbildung 3 - Aus der Summe der Einzelvolumina der einzelnen Schichten wird das Gesamtvolumen berechnet. (Abbildung modifiziert nach⁵⁰⁾)

1.2.3 Rechtsventrikuläre Normwerte

Die in der nachfolgenden Tabelle dargestellten rechtsventrikulären Normwerte wurden von Hudsmith et al. in einer MRT-Studie mit einer Studienpopulation von 108 Probanden ermittelt. Die Bildakquisition erfolgte dabei mittels SSFP-Sequenzen.⁵¹

	Mittelwert \pm SD
RV-EF (%)	61 \pm 6
RVMASi (g/ml)	20,3 \pm 3,6
RVEDVi (ml/m²)	91 \pm 16
RVESVi (ml/m²)	36 \pm 10
RVSVi (ml/m²)	55 \pm 9

Tabelle 1 - Rechtsventrikuläre Normwerte.

1.2.4 Die Vorteile der kardialen MRT

Die MRT-Bildgebung ist ein nicht-invasives Verfahren, das gänzlich ohne ionisierende Strahlung auskommt.⁴⁷ Im Vergleich zu anderen Methoden, wie z.B. der Echokardiographie oder kontrastmittelabhängigen Katheteruntersuchungen, ist die Bestimmung des rechtsventrikulären Volumens sehr viel genauer.⁸² In einer Vergleichsstudie von Dobutamin-Stress-Echokardiographie und Dobutamin-Stress-MRT konnten Nagel et al. zeigen, dass die Bildqualität der kardialen MRT die der Echokardiographie zum Teil weit überlegen ist. So war in 64 % der MRT-Untersuchungen eine sehr gute Bildqualität zu erreichen; in der Echokardiographie hatten hingegen nur 20 % der Untersuchungen eine sehr gute Bildqualität.⁸⁸ Ein weiterer entscheidender Vorteil ist die gute Reproduzierbarkeit der Untersuchungen.⁴¹ Auf diese Weise können Veränderungen des Herzens durch sequenzielle Untersuchungen im Verlauf sehr gut dargestellt und untersucht werden. Auch die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen lassen sich sehr gut reproduzieren.⁴⁰ Während bei der Echokardiographie die Untersuchung meist erneut von einem zweiten Untersucher durchgeführt werden müsste, können gespeicherte MRT-

Untersuchungen beliebig oft aufgerufen und ausgewertet werden. Auch ermöglicht die MRT eine freie räumliche Orientierung und ist damit eine echte dreidimensionale Technik.

1.3 Hämodynamik

Zur Diagnosestellung einer pulmonalarteriellen Hypertonie muss der mPAP bestimmt werden, der im Fall einer Erkrankung an pulmonalarterieller Hypertonie definitionsgemäß über 25 mmHg liegt.⁴⁹ Dieser Parameter kann in der transthorakalen Echokardiographie bestimmt werden, wenn bei den untersuchten Patienten eine Insuffizienz der Trikuspidalklappe vorliegt. Bei fehlender Klappeninsuffizienz kann der mPAP echokardiographisch hingegen nicht bestimmt werden. Zudem weist diese Untersuchung eine niedrige Sensitivität bei der Diagnostik der pulmonalarteriellen Hypertonie auf, sodass die direkte Druckmessung mittels Rechtsherzkatheter der Goldstandard ist.⁴⁵ Neben dem pulmonalarteriellen Druck werden im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung noch weitere Parameter wie der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PAWP), der rechtsventrikuläre (RVP) und der rechtsatriale Druck (RAP) gemessen sowie das Herzzeitvolumen (HZV) bestimmt. Aus diesen Parameter lässt sich zudem der PVR bestimmen, der erhöht ist bei Patienten mit Veränderungen in der Lungenstrombahn, wie sie im Rahmen einer pulmonalarteriellen Hypertonie auftreten.¹⁰²

1.4 Abgeleitete Parameter aus MR und Hämodynamik

In der Regel wird der PVR als Maß für die rechtsventrikuläre Nachlast herangezogen. Der pulmonalvaskuläre Widerstand ist jedoch ein statischer Parameter, der die pulsatile Komponente des pulmonalen Blutflusses vernachlässigt. Die effektive pulmonalarterielle Elastanz E_{a-pulm} hingegen berücksichtigt auch den pulsatilen Charakter des Blutflusses und lässt sich aus dem Verhältnis des mittleren pulmonalarteriellen Drucks zum rechtsventrikulären Schlagvolumen berechnen. Die für die Berechnung notwendigen Parameter lassen sich mittels Rechtsherzkatheter- und MRT-Untersuchung erheben.^{66, 84}

Analog dazu kann die endsystolische rechtsventrikuläre Elastanz E_{es-RV} als Maß für die

rechtsventrikuläre Kontraktilität aus dem Verhältnis des mittleren pulmonalarteriellen Drucks zum rechtsventrikulären endsystolischen Volumen berechnet werden. Auch diese Parameter können mittels Rechtsherzkatheter- und MRT-Untersuchung bestimmt werden.^{30, 43, 103}

1.5 Fragestellung

Zurzeit stellt die PEA die einzige Therapieoption für Patienten mit CTEPH dar, die eine zufriedenstellende Verbesserung der Prognose und Lebensqualität der Patienten ermöglicht und in vielen Fällen zur vollständigen Heilung bei dieser Erkrankung führen kann. Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung des rechtsventrikulären Remodelings und Reverse-Remodelings vor und nach Durchführung der PEA.

Dabei soll vor allen Dingen der Einfluss der pulmonalvaskulären Nachlast auf die rechtsventrikuläre Funktion und die Folgen des sogenannten Uncouplings dieser beiden Parameter untersucht werden, das schließlich auch zum geometrischen Remodeling des rechten Ventrikels führt.

Im Rahmen dieser Arbeit wird daher E_{a-pulm_i}/E_{es-RV_i} als Surrogatparameter des ventrikulo-arteriellen Couplings vor und nach PEA untersucht. Dabei soll gezeigt werden, inwieweit sich die rechtsventrikulären Volumina und die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion nach Wiederherstellung der hämodynamischen Situation verbessern. Anders als in bisherigen Studien sollen zur Berechnung dieser Parameter erstmals Daten aus RHC- und MRT-Untersuchungen herangezogen werden, die in der klinischen Routine erhoben wurden.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

Die MRT-Untersuchungen erfolgten im Rahmen einer geplanten PEA an 65 Patienten an einem 1,5 Tesla-MRT (Siemens Sonata) in der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim. Es wurden jeweils eine Untersuchung 2 ($\pm 0,5$) Tage vor der PEA und eine Untersuchung 10 (± 2) Tage nach der PEA durchgeführt.

Einschlusskriterien:

- gesicherte CTEPH;
- geplante PEA;
- MRT-Sequenzen in ausreichender Qualität, d.h., die Bilder mussten frei von Artefakten sein und Endokard wie auch Epikard mussten gut abgrenzbar sein.

Ausschlusskriterien:

- MR-inkompatible Metallimplantate bzw. Metallsplitter, dazu zählten auch Drahtcerclagen im Sternum, bedingt durch die PEA;
- Schrittmacher, implantierte Kardioverter oder Defibrillatoren;
- Nierenversagen bzw. eine Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate kleiner als 30 ml/min/1,73m²;
- bekannte Gadoliniumunverträglichkeit;
- Klaustrophobie, welche die Durchführung einer MRT-Untersuchung ohne Applikation von Sedativa unmöglich macht;
- schwere Adipositas;
- schlechter Allgemeinzustand mit dem Unvermögen, über mehrere Sekunden Atempausen einzuhalten;
- schlechter Allgemeinzustand nach PEA bzw. Patienten in intensivmedizinischer Betreuung oder perioperatives Versterben.

2.2 Ethikvotum

Für diese Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Gießen vor (AZ 287/11). Zudem haben alle Patienten schriftlich für die Untersuchungen eingewilligt.

2.3 MRT-Protokoll

2.3.1 Patientenvorbereitung zur MRT

Vor der Untersuchung wurde bei allen Patienten ein venöser Zugang mittels Venenverweilkatheter geschaffen, falls nicht bereits vorhanden. Zur Synchronisation des Herzrhythmus mit dem Rechner des MRTs wurde bei den Patienten ein 3-Kanal-EKG angelegt. Die Datenakquisition erfolgte nach dem Prinzip des EKG-Gatings. Bei dieser retrospektiven Methode wird die R-Zacke im EKG als Triggerpuls genutzt.⁸⁹

Anschließend wurde eine 6-Element-Synergie-Spule (Phased-Array Body Surface Coil) so über dem Thorax platziert, dass das Herz möglichst mittig abgedeckt wurde. Für die Untersuchung wurden die Patienten in Rückenlage mit dem Kopf voraus in die Gantry gefahren. Die Arme wurden oberhalb des Kopfes gelagert, um die Bildqualität zu verbessern und eventuelle Überlagerungsartefakte zu vermeiden. Die erste Schicht wurde auf Höhe der rechten AV-Klappe geplant, die letzte Schicht auf Höhe der Apex.

Die Aufnahmen wurden in Atempause-Technik in Inspirationslage durchgeführt.

2.4 Durchführung der MRT

In der kardialen MRT werden Schnittbilder des zu untersuchenden Herzens aufgenommen. Diese sind anhand der anatomischen Herzachsen orientiert. Die Schnittebenen werden standardisiert entsprechend der Leitlinien der Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) ausgerichtet. Für die meisten Schnittbilder wird eine doppelt angulierte Schnittführung durchgeführt.

Es wird unterschieden zwischen:

- Längsachsen:
 - Vierkammerblick: Abbildung des linken und rechten Ventrikels in der

vollen Längsausdehnung.

- Zweikammerblick: um 90° zum Vierkammerblick rotiert; der linke Ventrikel ist in Längsausdehnung einsehbar.
 - rechtsventrikuläre vertikale Längsachse: Darstellung des rechten Ventrikels.
 - Dreikammerblick: bildet den linken Ventrikel, linken Vorhof sowie den linksventrikulären Ausflusstrakt ab.
- Kurzsachsen: Diese zeigen den rechten und linken Ventrikel im Querschnitt. In der klinischen Routine werden meist nur drei Schnitte (apikal, medial und basal) durchgeführt. Bei speziellen Fragestellungen kann die Anzahl der Schnitte erweitert werden. In dieser Studie wurden in der Regel zehn Schichten aufgenommen, um eine möglichst genaue Volumenbestimmung durch die Scheibensummationsmethode zu ermöglichen.

Zu Beginn der Untersuchung werden SSFP-Single-Shot-Sequenzen als Übersichtsscans - sogenannte Localizer - in transversaler, sagittaler und koronarer Raumachsenorientierung relativ zum Isozentrum des Körpers durchgeführt. Diese haben nur eine geringe Auflösung und ermöglichen die Planung weiterer Übersichtsscans, sogenannter Scouts, die sich an den Herzachsen orientieren. Bereits die Scouts werden in Atempause-Technik durchgeführt. Auf dem transversalen Schnitt wird der erste vertikale Längsachsen-Scout geplant, dessen Achse durch den gesamten linken Ventrikel verläuft und der sowohl die Mitralklappe als auch die Apex des linken Ventrikels erfasst.

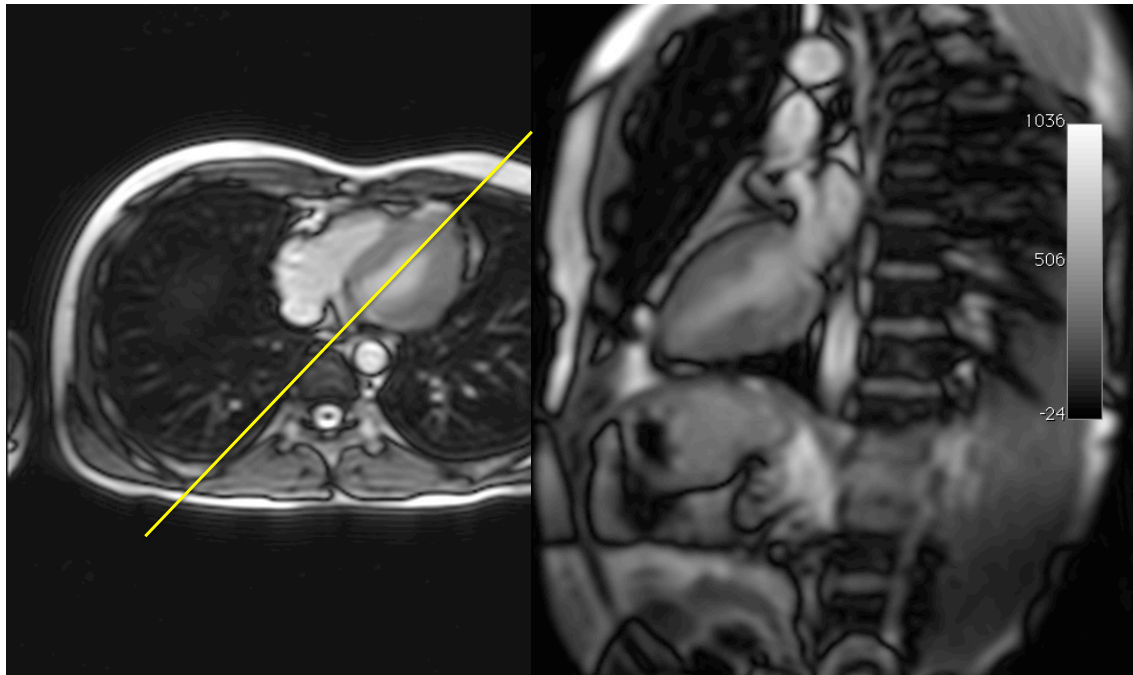


Abbildung 4 - Transversaler Localizer (links) und Planung des vertikalen Langachsen-Scouts (rechts).

Der erste Scout ist in Bezug auf die Herzachse einfach anguliert und dient der Planung des zweiten, doppelt angulierten Scouts, der um 90° um die Längsachse gekippt ist und ebenfalls die Mitralklappe und die Apex erfasst.

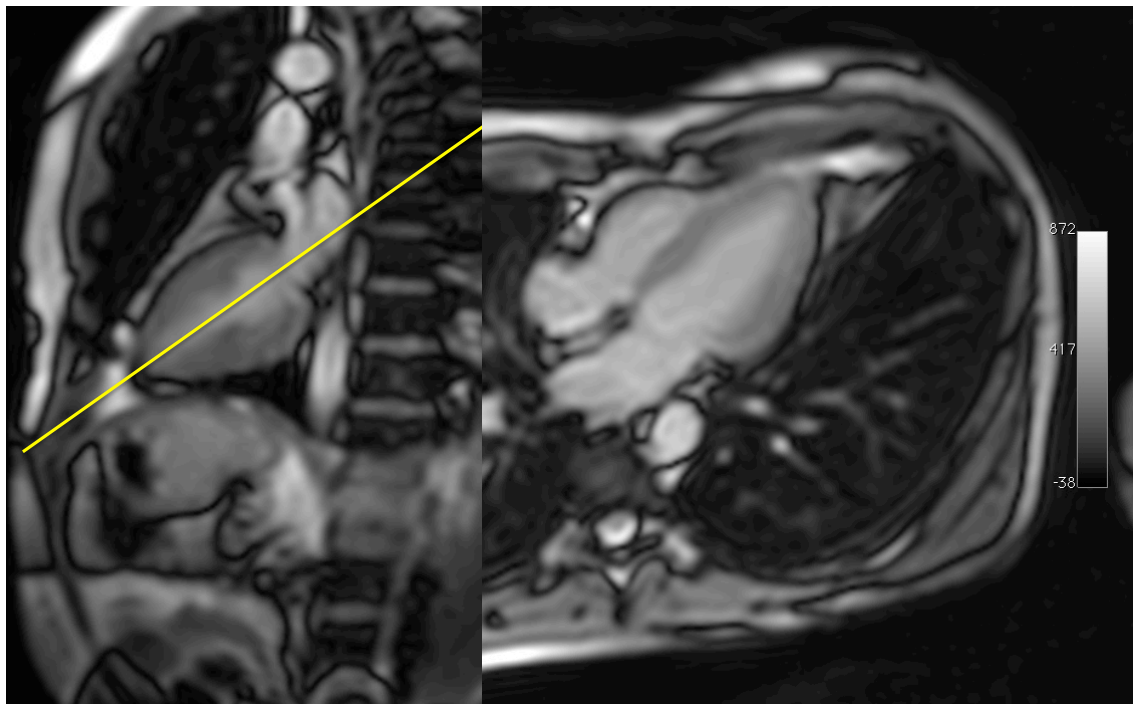


Abbildung 5 - Vertikaler Langachsen-Scout (links) und Planung des horizontalen Langachsen-Scouts (rechts).

Auf dem zweiten Scout werden nun die Kurz-Achsenschnitte geplant. Die einzelnen Schichten werden als SSFP-Sequenzen in Atempause-Technik in Inspiration aufgenommen.

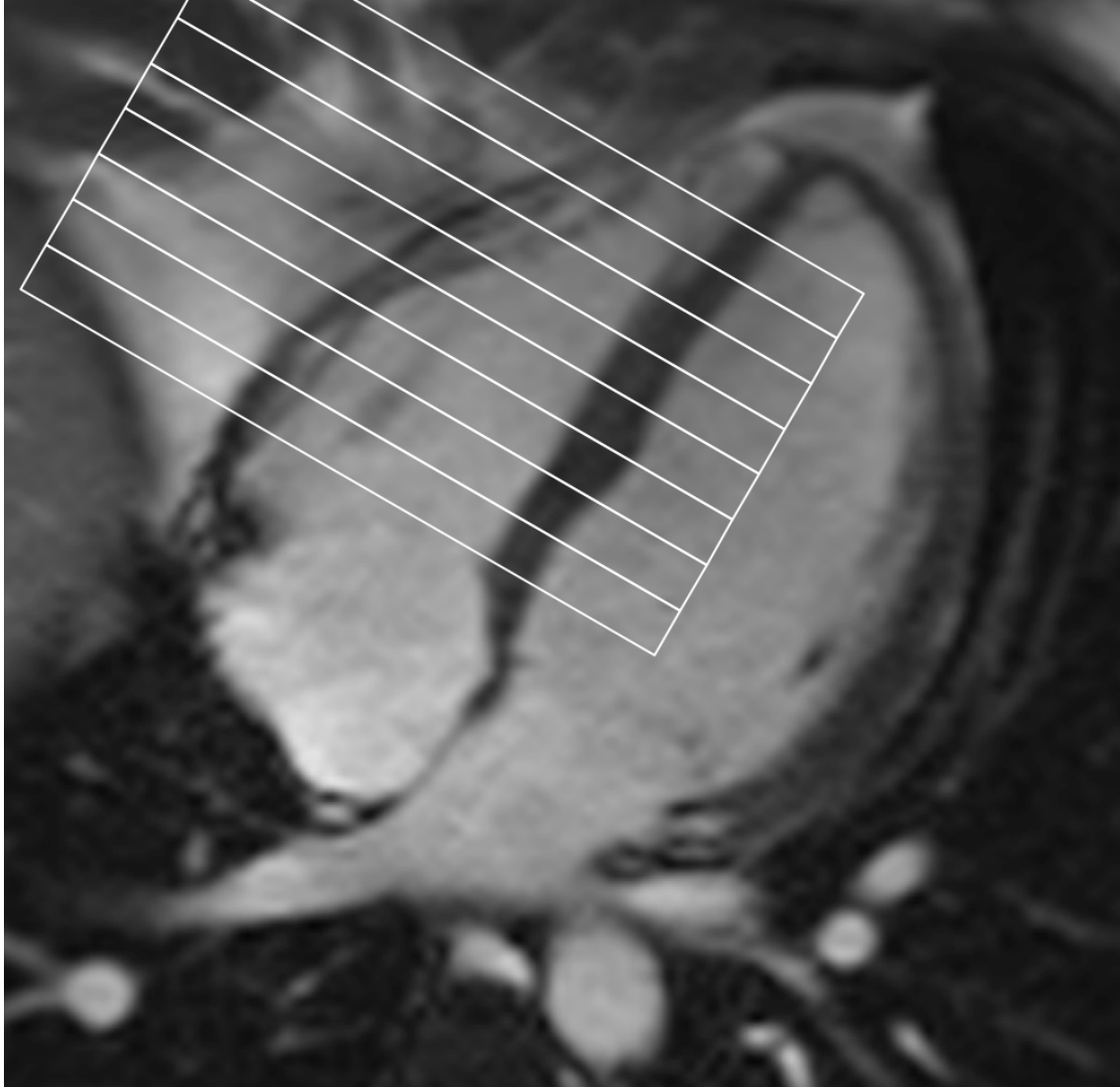


Abbildung 6 - Schnittplanung zur Volumetrie.

Es entsteht das Abbild des Herzens in verschiedenen Schichten (multislice) zu verschiedenen Phasen des Herzzyklus (multiphase). Die Aufnahmen der einzelnen Schichten können dann als CINE-Loops abgespielt werden und decken einen gesamten Herzzyklus ab. Die typischen Sequenzparameter sind in Tabelle 1 dargestellt.

TE (Echo Time)	1,5 ms
TR (Repetition Time)	38,8 ms
Flip angle	70°
In-plane-Auflösung	1,6 mm x 2,2 mm
Auslesebandbreite	930 Hz/px
Schichtdicke	8 mm
Schichtabstand	2 mm

Tabelle 2 - Sequenzparameter für die SSFP-CINE-Sequenz-Messungen.

2.5 Bildanalyse

Die Analyse der MRT-Sequenzen erfolgte mit der Software CAAS (Pie Medical Imaging BV, Maastricht, Niederlande) durch jeweils denselben Auswerter. Die Bestimmung des rechtsventrikulären Volumens wurde anhand von mindestens zehn aufeinanderfolgenden Kurzachsen-Schichten des rechten Ventrikels durchgeführt. Der gesamte rechte Ventrikel wurde dabei durch die Kurzachsen-Schichten erfasst. Die enddiastolischen Volumina wurden in der ersten Phase der Herzaktion nach der R-Zacke im EKG bestimmt. Die endsystolischen Volumina wurden in der Phase der Herzaktion bestimmt, in der der rechte Ventrikel visuell die kleinste Fläche einnahm. Als Basis wurde die auf die Atrioventrikular-Klappenebene folgende Schicht gewählt. Die letzte Ebene, in der noch Ventrikelvolumen zu erkennen war, wurde als Apex markiert. Die Berechnung der Volumina erfolgte anhand der manuell markierten Endokardkontur. Papillarmuskeln und Trabekulierung wurden zum rechtsventrikulären Volumen gezählt. Die Volumina und die rechtsventrikulären Muskelmasse (RVMASS) wurden mit der Scheibchen-summations-Methode berechnet.

Die Berechnung des rechtsventrikulären Schlagvolumens wurde aus der Differenz des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumen und des rechtsventrikulären endsystolischen Volumen gebildet:

$$RVSV = RVEDV - RVESV$$

Die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion als Prozentwert wurde aus dem Quotienten von

rechtsventrikulärem Schlagvolumen zum rechtsventrikulären enddiastolischen Volumen berechnet:

$$RVEF(\%) = \frac{RVS}{RVEDV} * 100$$

Die rechtsventrikuläre Myokardmasse wurde aus der Differenz des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumen und des rechtsventrikulären endsystolischen Volumen ermittelt; dabei wurde mit einer mittleren spezifischen Masse des Herzmuskels von 1,05 g/ml gerechnet.¹⁰¹

$$RVMASSE = (RVEDV - RVESV) * 1,05 \text{ g/ml}$$

Der pulmonalarterielle Gefäßwiderstand wurde aus der Differenz vom mittleren pulmonalarteriellen zum linksarterialen Druck im Verhältnis zum rechtsventrikulären Herzzeitvolumen berechnet. Die Multiplikation mit dem Faktor 80 ermöglicht die Umrechnung von mmHg*min*l⁻¹ in dyn*sec*cm⁻⁵:

$$PVR = \frac{(mPAP - PCWP)}{RVHZV} * 80$$

2.6 Rechtsherzkatheter Untersuchung

Die für die PEA vorgesehen Patienten wurden im Rahmen der präoperativen Evaluation routinemäßig einer Rechtsherzkatheter-Untersuchung unterzogen. Nach durchgeführter Operation wurden im Rahmen des postoperativen Monitorings weitere Rechtsherzkatheter-Messungen durchgeführt. Die 6F-Swan-Ganz Katheter wurden in der Regel via Vena jugularis interna, Vena subclavia oder Vena femoralis appliziert.

2.7 Ventrikuloarterielles Coupling

Das ventrikuloarterielle Coupling beschreibt das Zusammenspiel von Ventrikel und

nachgeschaltetem arteriellen Gefäßsystem. Zur optimalen Energieübertragung ist es wichtig, dass beide Anteile eine ähnliche bzw. gleiche Elastanz haben. Elastanz beschreibt dabei die Druckänderung als Reaktion auf eine Volumenänderung in einem elastischen System.¹⁰⁴ Im Fall des pulmonalvaskulären Systems wird dazu die effektive pulmonalarterielle Elastanz als Maß für die rechtsventrikuläre Nachlast herangezogen. In die Elastanz fließen unter anderem der pulmonale Gefäßwiderstand, Compliance, Impedanz und - bedingt durch Systole und Diastole - die pulsatile Komponente mit ein.⁶⁶

Ursprünglich erfolgte die Bestimmung der effektiven arteriellen Elastanz, der ventrikulären Elastanz und des Zusammenspiels dieser beiden Parameter beim ventrikuloarteriellen Coupling durch die Messung von Druck-Volumen-Kurven mittels Conductance-Katheter.

Die Steigung der Geraden durch den endsystolischen Druck und das enddiastolische Volumen steht dabei für die effektive arterielle Elastanz (E_a), während die effektive ventrikuläre Elastanz (E_{es}) durch die Steigung der Geraden durch den endsystolischen Druck und das theoretische Volumen des nicht druckbelasteten Ventrikels V_0 dargestellt wird. Das Verhältnis der beiden Steigungen E_a/E_{es} entspricht dem ventrikuloarteriellen Coupling (siehe Abbildung 7).⁵⁶

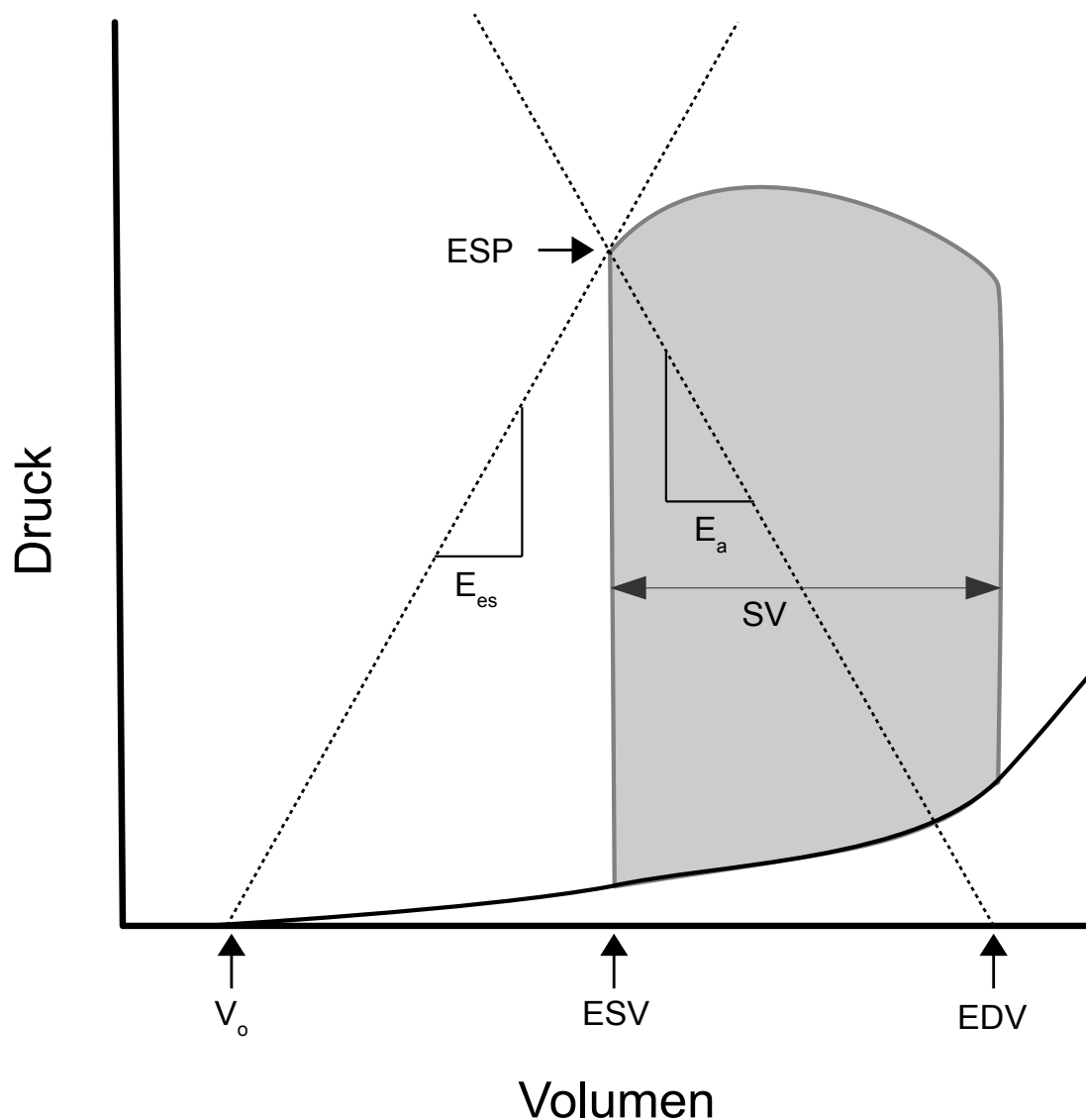


Abbildung 7 - Bestimmung der E_a und der E_{es} anhand von Druck-Volumen-Kurven des rechten Ventrikels. V_0 = Theoretisches Volumen des nicht druckbelasteten Ventrikels. ESV = endsystolisches Volumen. EDV = enddiastolisches Volumen. SV = Schlagvolumen. ESP = endsystolischer Druck. E_a = effektive arterielle Elastanz. E_{es} = endsystolische ventrikuläre Elastanz. (Abbildung modifiziert nach ⁶⁶)

Die effektive pulmonalarterielle Elastanz kann vereinfacht durch folgende Formel berechnet werden:⁶⁶

$$E_{a-pulm} \approx RVESP/SV$$

Dabei ist RVESP der endsystolische Druck des rechten Ventrikels und SV das Schlag-

volumen des rechten Ventrikels.

Der rechtsventrikuläre endsystolische Druck kann näherungsweise durch den mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) wiedergegeben werden.¹⁰⁴ Der mPAP wird durch Rechtsherzkatheter-Messungen bestimmt.

$$RVESP \approx mPAP$$

Vereinfacht ergibt dies für die effektive pulmonalarterielle Elastanz:

$$E_{a-pulm} \approx mPAP/SV$$

Analog dazu kann die endsystolische rechtsventrikuläre Elastanz als Maß für die rechtsventrikuläre Kontraktilität berechnet werden.¹⁰⁴

$$E_{es-RV} \approx mPAP/RVESV$$

Das RVESV steht hier für das rechtsventrikuläre endsystolische Volumen.

Das ventrikuloarterielle Coupling kann aus dem Verhältnis von effektiver arterieller Elastanz zu endsystolischer ventrikulärer Elastanz bestimmt werden:

$$E_{a-pulm} / E_{es-RV}$$

Die Parameter für das ventrikuloarterielle Coupling wurden zur Körperoberfläche normiert.

2.8 Surrogatparameter für das rechtsventrikuläre Reverse-Remodeling

Ein Surrogatparameter ist ein Messwert in einer klinischen Studie, dessen Beeinflussung bzw. Veränderung die Wirkung einer Intervention auf einen klinischen Endpunkt anzeigen soll. Surrogatparameter lassen sich dabei meist deutlich einfacher und

schneller bestimmen, als es bei den klinischen Endpunkten der Fall wäre. In dieser Arbeit ist der klinische Endpunkt das Reverse-Remodeling des rechten Ventrikels. Als Surrogatparameter wird dazu die systolische Funktion des rechten Ventrikels bestimmt.

2.9 Statistik

Die statistischen Berechnungen und Auswertungen der Daten erfolgte mit Hilfe der Software STATA11 (StataCorp, College Station, Texas, USA).

Quantitative Messwerte werden als arithmetischer Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) dargestellt. Kategorische Daten werden entweder als prozentualer Wert oder als absolute Häufigkeit wiedergegeben.

Der Shapiro-Wilk-Test wurde zur Überprüfung der Normalverteilung der Daten angewandt. Dabei können univariante Stichproben getestet werden.

Die Messwerte vor und nach PEA wurden mittels T-Test nach Student für gepaarte Daten auf signifikante Unterschiede getestet. Mit dem Chi-Quadrat-Test wurden Signifikanzunterschiede zwischen Zählvariablen untersucht.

Das Signifikanzniveau α wurde mit 0,05 definiert, sodass für alle p-Werte $< 0,05$ eine statistische Signifikanz angenommen wird.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In einem Zeitraum von zwei Jahren von 2009 bis 2011 unterzogen sich in der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim insgesamt 159 Patienten einer PEA. Bei 80 dieser Patienten wurden perioperativ MRT-Untersuchungen zur weiteren Evaluation und Diagnostik durchgeführt. Die Indikation zu diesen Untersuchungen wurde durch die behandelnden Thoraxchirurgen und Kardiologen gestellt. Von den 159 operierten Patienten lagen zum Ende des Untersuchungszeitraumes für 65 Patienten vollständige prä- und postoperative Datensätze vor. Davon waren 37 Patienten männlich und 28 Patienten weiblich. Das mittlere Alter lag bei $56,7 \pm 16$ Jahren. Die durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) lag bei $1,96 \pm 0,22 \text{ m}^2$. Mit 74% gehörte der Großteil der untersuchten Patienten der NYHA-Klasse III an. Die restlichen Patienten wurden in die NYHA-Klasse II (11%) bzw. in die NYHA-Klasse IV (15%) eingruppiert. Alle Messwerte wurden zur Körperoberfläche normiert. Alle Patienten willigten schriftlich zur Studienteilnahme ein.

	Vor PEA	Nach PEA	P-Wert
Alter (in Jahren)	56,7 ± 16		
Männlich (%)	37 (59)		
KOF (m²)	1,96 ± 0,22		
NYHA-Klasse II (%)	7(11)		
NYHA-Klasse III (%)	48 (74)		
NYHA-Klasse IV (%)	10 (15)		
6 Minuten Gehstest (m)	386 ± 116	399 ± 120	0,48
mPAP (mmHg)	47 ± 12	25 ± 9	0,0001
PVR (dyn*s/cm⁵)	531 ± 176	331 ± 278	0,01
PCWP (mmHg)	8,7 ± 3,7	10,7 ± 5,7	0,19
CO (l/min)	4,7 ± 1,5	4,6 ± 1,3	0,7
RVEDVi (ml/m²)	92 ± 32	72 ± 23	0,0001
RVESVi (ml/m²)	69 ± 31	41 ± 18	0,0001
RVSVi (ml/m²)	22 ± 10	32 ± 9	0,0001
RVMASi (ml/m²)	32 ± 9	30 ± 9	0,03
RVEF (%)	25 ± 12	46 ± 10	0,0001
E_{a-pulm_i} (mmHg/ml/m²)	2,8 ± 2,1	0.85 ± 0,4	0,0001
E_{es-RV_i} (mmHg/ml/m²)	0,72 ± 0,27	0,66 ± 0,3	0,13
E_{a-pulm_i}/E_{es-RV_i}	4,2 ± 3	1,4 ± 0,6	0,0001

Tabelle 3 - Patientencharakteristika, volumetrische und hämodynamische Daten.

3.2 Untersuchungszeitpunkt

Bei allen 65 in die Studie eingeschlossen Patienten wurde jeweils vor und nach PEA eine vollständige MRT-Untersuchung zur Messung der volumetrischen Parameter durchgeführt. Die Baseline-Untersuchung fand 1 Tag (IQR 1 bis 3 Tage) vor PEA, die erste Follow-Up-Untersuchung 12 Tage (IQR 11-12) nach erfolgter PEA statt. Druckparameter wurden im Rahmen der routinemäßigen perioperativen Evaluation bei einer

Rechtsherzkatheter-Untersuchung mittels Swan-Ganz-Katheter erhoben. Der Abstand zwischen MRT und Rechtsherzkatheter-Untersuchung betrug dabei präoperativ im Mittel 43 Tage (IQR 36 bis 56 Tage) und postoperativ 11 Tage (IQR 10 bis 11 Tage). Zum Zeitpunkt der Rechtsherzkatheter-Untersuchung bestand bei den Patienten keine Therapie mit vasoaktiven Medikamenten wie z.B. Katecholaminen.

3.3 Pulmonalarterielle Hypertonie

Als Parameter zur Messung der pulmonalarteriellen Hypertonie wurden der mPAP und der pulmonalvaskuläre Gefäßwiderstand gemessen. Vor PEA lag der mPAP bei 47 ± 12 mmHg und war damit deutlich erhöht. Nach erfolgter PEA war der mPAP mit 25 ± 9 mmHg signifikant niedriger ($p = 0,0001$).

Auch der präoperativ mit 531 ± 176 dyn*sec*cm⁻⁵ deutlich erhöhte pulmonalvaskuläre Gefäßwiderstand konnte durch die PEA reduziert werden und betrug postoperativ 331 ± 278 dyn*sec*cm⁻⁵ ($p = 0,01$).

3.4 Ventrikuloarterielles Coupling

Zur Darstellung der rechtsventrikulären Nachlast wurde die effektive pulmonalarterielle Elastanz E_{a-pulm_i} bestimmt. War diese vor PEA mit $2,8 \pm 2,1$ mmHg/ml/m² noch pathologisch erhöht, so konnte nach erfolgter PEA mit $0,85 \pm 0,4$ mmHg/ml/m² eine deutliche Verbesserung der E_{a-pulm_i} ermittelt werden ($p = 0,0001$).

Veränderung der effektiven pulmonalarteriellen Elastanz vor und nach PEA

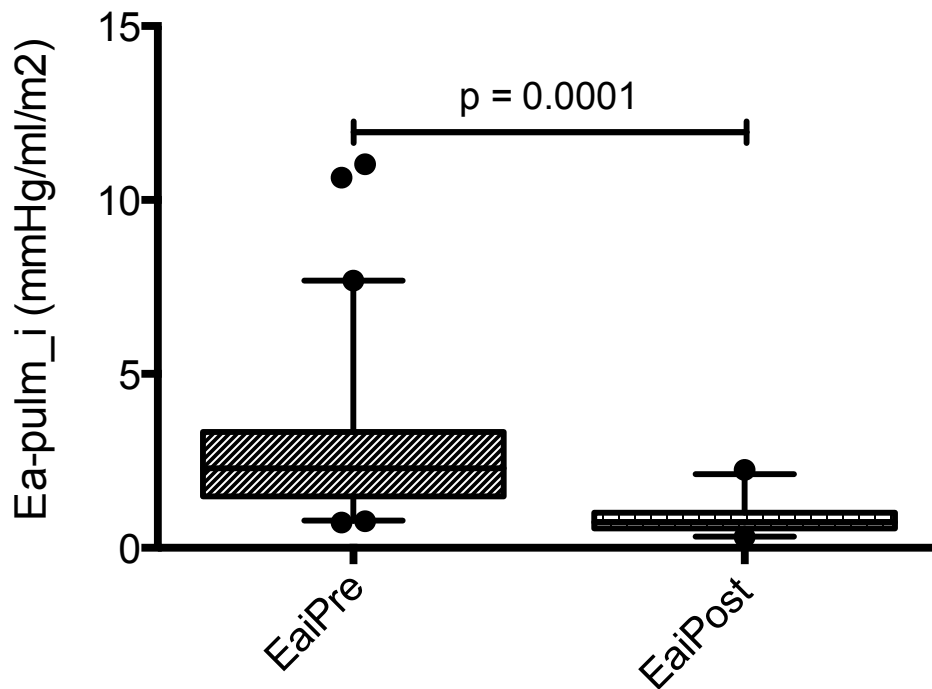


Abbildung 8 - Veränderung des effektiven pulmonalarteriellen Elastanzindex vor und nach PEA.

Die endsystolische rechtsventrikuläre Elastanz E_{es-RV_i} wurde als Maß für die rechtsventrikuläre Kontraktilität herangezogen. Im Rahmen der PEA verbesserte sich diese nicht signifikant von $0,72 \pm 0,27$ mmHg/ml/m² auf $0,66 \pm 0,3$ mmHg/ml/m² ($p = 0,13$).

Veränderung des endsystolischen rechtsventrikulären Elastanzindex vor und nach PEA

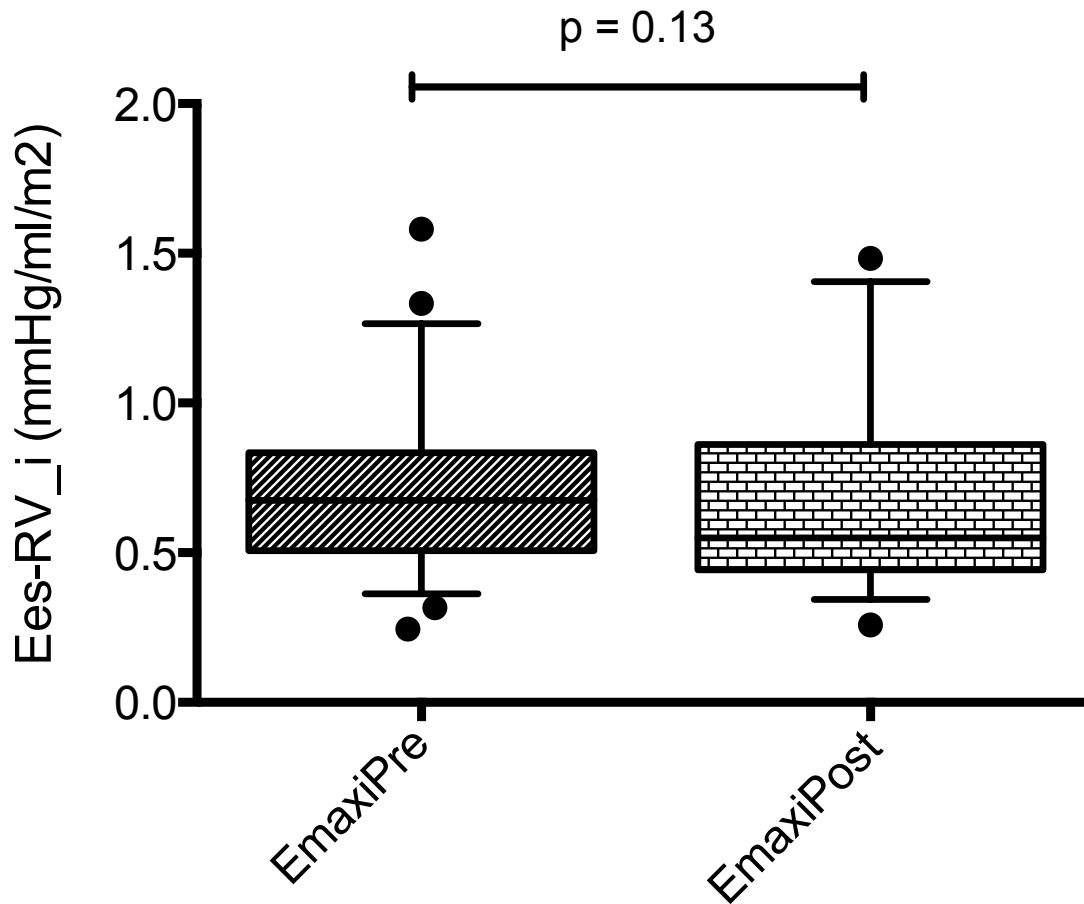


Abbildung 9 - Veränderung des endsystolischen rechtsventrikulären Elastanzindex vor und nach PEA.

Das Verhältnis der effektiven pulmonalarteriellen Elastanz zur endsystolischen rechtsventrikulären Elastanz entspricht dem ventrikuloarteriellen Coupling. Vor PEA kam es zu einem ventrikuloarteriellen Uncoupling bei einem Verhältnis von E_{a-pulm}/E_{es-RV} von $4,2 \pm 3$. Durch die Operation konnte das ventrikuloarterielle Coupling wieder hergestellt werden, sodass das Verhältnis von E_{a-pulm}/E_{es-RV} nun $1,4 \pm 0,6$ betrug ($p = 0,0001$).

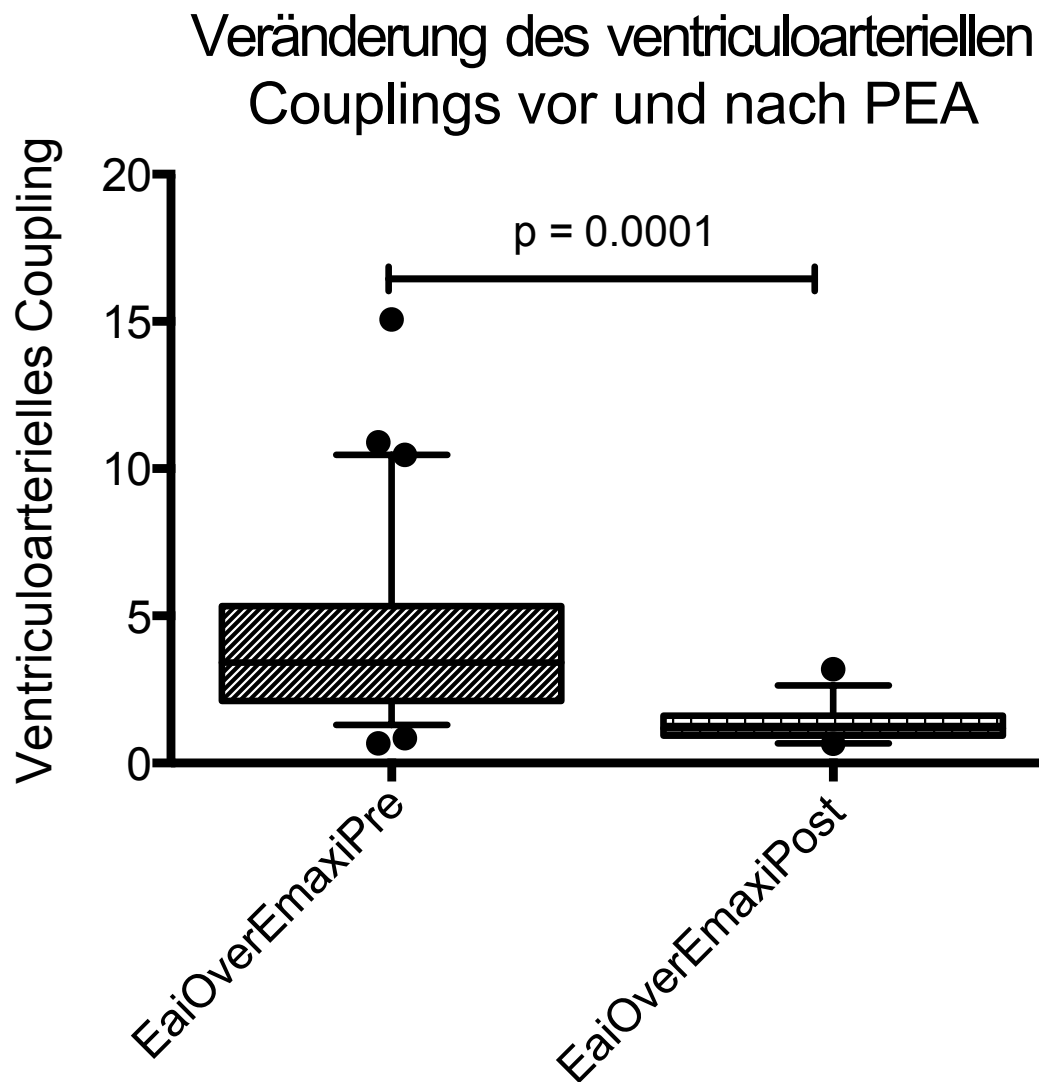


Abbildung 10 - Veränderung des ventrikuloarteriellen Couplings vor und nach PEA.

3.5 Rechtsventrikuläre Funktion

Die rechtsventrikuläre Funktion wurde in dieser Studie volumetrisch anhand der prä- und postoperativen MRT-Untersuchungen bestimmt.

Die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion war vor PEA mit $25 \pm 12 \%$ stark eingeschränkt und verbesserte sich postoperativ deutlich auf $46 \pm 10 \%$ ($p = 0,0001$).

Veränderung der RVEF vor und nach PEA

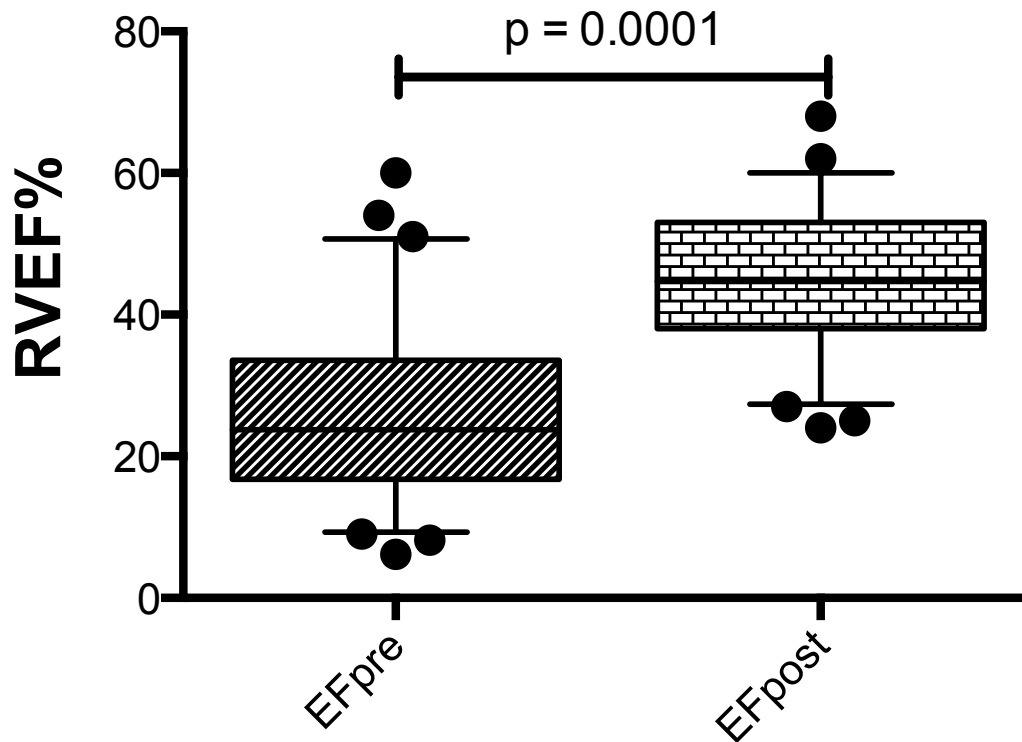


Abbildung 11 - Veränderung der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion vor und nach PEA.

Die RV-Volumina waren vor PEA pathologisch erhöht. Das $RVEDV_i$ betrug $92 \pm 32 \text{ ml/m}^2$ und das $RVESV_i$ $69 \pm 31 \text{ ml/m}^2$. Nach der Operation waren die Volumina im Vergleich zu den Vorwerten deutlich niedriger. Das $RVEDV_i$ lag bei $72 \pm 23 \text{ ml/m}^2$; das $RVESV_i$ war auf $41 \pm 18 \text{ ml/m}^2$ abgefallen ($p = 0,0001$).

Veränderung des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumenindex vor und nach PEA

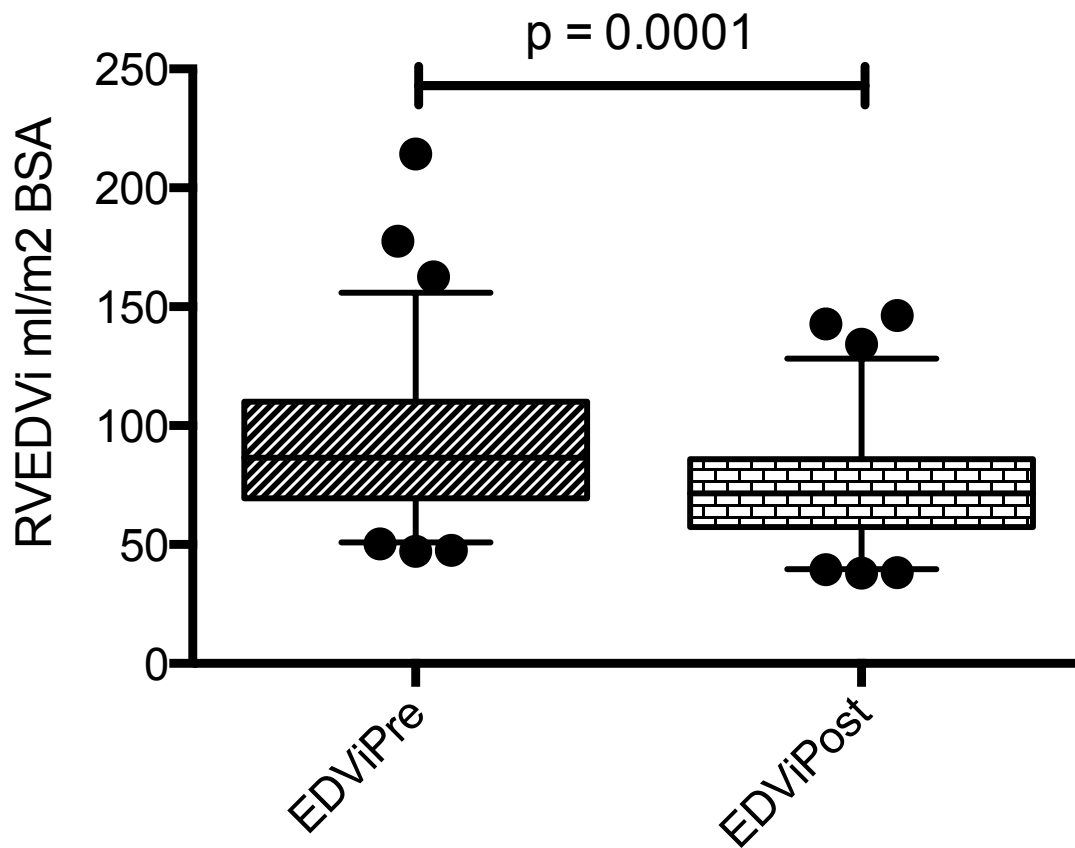


Abbildung 12 - Veränderung des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumenindex vor und nach PEA.

Veränderung des rechtsventrikulären end-systolischen Volumenindex vor und nach PEA

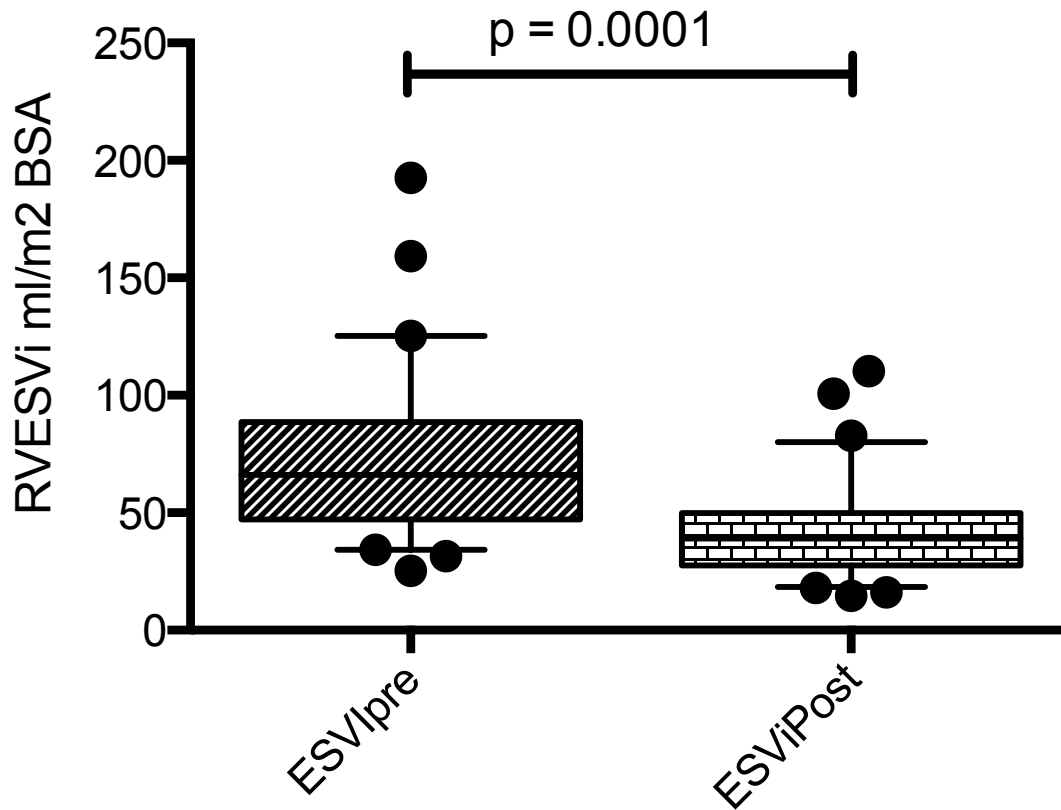


Abbildung 13 - Veränderung des rechtsventrikulären endsystolischen Volumenindex vor und nach PEA.

Das RVSV_i lag vor PEA bei 22 ± 10 ml/m². Auch hier kam es dementsprechend durch die Operation zu einer signifikanten Verbesserung ($p = 0,0001$) auf ein RVSV_i von 32 ± 9 ml/m².

Veränderung des rechtsventrikulären Schlagvolumenindex vor und nach PEA

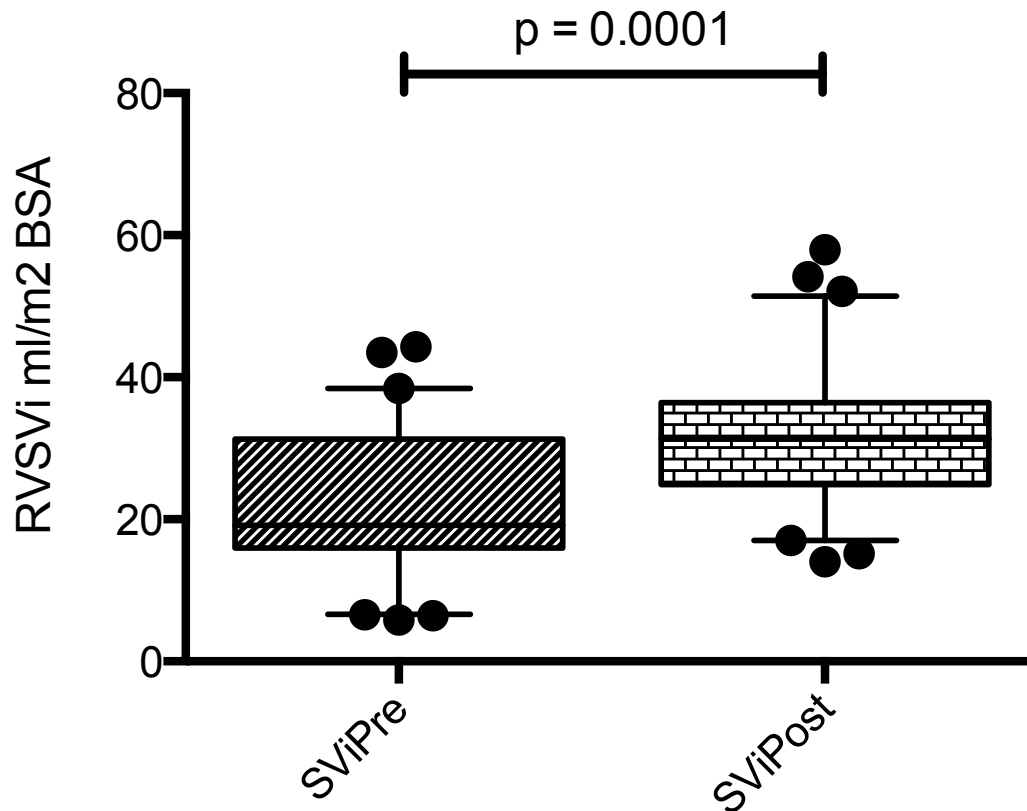


Abbildung 14 - Veränderung des rechtsventrikulären Schlagvolumenindex vor und nach PEA.

Die $RVMAS_i$ war vor der Operation mit $32 \pm 9 \text{ ml/m}^2$ erhöht. Durch die PEA kam es hier jedoch nur zu einer geringen und nicht signifikanten Verminderung auf $30 \pm 9 \text{ ml/m}^2$.

Sowohl der PCWP ($8,7 \pm 3,7 \text{ mmHg}$ präoperativ, $10,7 \pm 5,7 \text{ mmHg}$ postoperativ, $p = 0,19$) als auch der CO ($4,7 \pm 1,5 \text{ l/min}$ präoperativ, $4,6 \pm 1,3 \text{ l/min}$ postoperativ, $p = 0,7$) blieben durch die Intervention nahezu unverändert.

4. Diskussion

Diese Arbeit untersucht die Auswirkungen der PEA auf die Hämodynamik des rechten Ventrikels bei Patienten mit CTEPH. Dazu wurden MRT-Untersuchungen in Kombination mit Daten von routinemäßigen RHC-Messungen vor und nach der PEA ausgewertet.

Wesentliche Ergebnisse dieser Arbeit sind:

- Die vor der PEA als Maß der pulsatischen Nachlast stark erhöhte effektive pulmonalarterielle Elastanz E_{a-pulm_i} reduzierte sich nach der operativen Versorgung signifikant auf annähernd normwertige Werte. Das präoperativ aufgetretene ventrikuloarterielle Uncoupling konnte nach PEA nicht mehr beobachtet werden.
- In den MRT-Untersuchungen vor PEA konnten deutlich erhöhte rechtsventrikuläre Volumina bestimmt werden, wie sie typischerweise im Rahmen eines Remodelings als Reaktion auf eine erhöhte rechtsventrikuläre Nachlast auftreten. Damit einher ging eine verminderte rechtsventrikuläre Funktion, aus der eine verringerte rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion resultierte.
- In den Untersuchungen nach PEA normalisierten sich die rechtsventrikulären Volumina und rechtsventrikuläre Funktion im Sinne eines Reverse-Remodelings.
- In der Regel werden die zur Berechnung des ventrikuloarteriellen Couplings notwendigen Parameter entweder mittels Conductance-Katheter-Messungen oder durch RHC-Untersuchungen, die während der MRT-Diagnostik durchgeführt werden, bestimmt. Diese aufwendigen Untersuchungen lassen sich in der klinischen Routine nicht regelhaft durchführen. In dieser Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass die notwendigen Parameter auch mit nicht gleichzeitig durchgeführten MRT- und RHC-Untersuchungen aus der klinischen Routine bestimmt werden können.
- Die Bestimmung des ventrikuloarteriellen Couplings mit Daten aus MRT- und RHC-Untersuchungen wurden zudem erstmals in seriellen Untersuchungen bei Patienten mit CTEPH angewendet. Da es durch die PEA postoperativ wie bei einem On-/Off-Phänomen zu einer weitestgehenden Normalisierung der Hämodynamik

dynamik kommt, konnte gezeigt werden, dass die Wiederherstellung der RV-Funktion vor allem von der Normalisierung der RV-Nachlast abhängig ist.

4.1 Einfluss der PEA auf das ventrikuloarterielle Coupling

4.1.1 Einfluss der pulmonalen Endarteriektomie auf den mittleren pulmonalarteriellen Druck

Bei einem gesunden Erwachsenen liegt der mPAP normalerweise bei $14,0 \pm 3,3$ mmHg.⁶³ In der für diese Arbeit untersuchten Patientenpopulation lag der Wert vor Operation bei 47 ± 12 mmHg und damit fast zweifach über dem WHO-Grenzwert von 25 mmHg für pulmonalarterielle Hypertonie. In der postoperativen Kontrolle konnte ein signifikant niedrigerer mPAP von 25 ± 9 mmHg bestimmt werden.

Dies ist mit Ergebnissen anderer Studien vergleichbar: Reesink et al. konnten in ihrer Untersuchung von 17 Patienten vor PEA einen mittleren mPAP von 51 ± 11 mmHg ermitteln. Zwei Tage nach erfolgreicher PEA betrug der mPAP in dieser Kohorte nur noch 26 ± 5 mmHg ($p < 0,0005$).⁹⁸ In einer größeren Studie mit 102 Patienten konnten Matsuda et al. einen präoperativen mittleren mPAP von 46 ± 9 mmHg messen. In der 1-Monats-Follow-Up-Untersuchung mit 90 Patienten sank der mittlere mPAP auf 21 ± 11 mmHg ($p < 0,0001$).⁷⁷

Durch die erfolgte PEA konnte der mPAP der untersuchten Patienten annähernd auf normwertige Druckverhältnisse gesenkt werden. Dieser Abfall entspricht den Ergebnissen vergleichbarer Studien.

4.1.2 Rechtsventrikuläre Nachlast

Es gibt verschiedene Methoden, um die Nachlast des rechten Ventrikels zu bestimmen. Der Goldstandard in der klinischen Routine ist heute die Beurteilung der rechtsventrikulären Nachlast anhand des pulmonalvaskulären Gefäßwiderstandes.⁴ Dabei wird der pulmonale Blutfluss als stationärer Fluss (Steady-Flow) betrachtet; der pulsatile Charakter des Blutflusses wird hingegen nicht mit einbezogen.^{71, 84}

Im Vergleich zum systemischen Gefäßsystem ist das pulmonale Gefäßsystem durch einen deutlich niedrigeren Gefäßwiderstand und eine höhere Gefäßcompliance gekennzeichnet, sodass die pulsatile Komponente des Blutflusses einen wichtigen Anteil an der rechtsventrikulären Nachlast hat.⁴ Kommt es im Rahmen einer CTEPH zu Veränderungen im pulmonalen Gefäßsystem, so führt dies zu einer verstärkten Pulswellenreflexion. Dies wiederum verstärkt die rechtsventrikuläre Nachlast.²¹ Bei der Berechnung des PVR wird diese Veränderung vernachlässigt.

Eine genauere Bestimmung der rechtsventrikulären Nachlast kann durch die von Sunagawa et al. entwickelte effektive arterielle Elastanz ($E_a(WK)$) erzielt werden. Die $E_a(WK)$ bezieht das 3-Element-Windkesselmodell mit ein, in das Gefäßcompliance, charakteristische Impedanz und Gefäßwiderstand mit eingehen.⁸⁴ In der klinischen Routine lässt sich dieses Modell aufgrund der zeitgleich notwendigen Druck- und Flussmessungen nur mit großem Aufwand anwenden. Morimont et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass sich die $E_a(WK)$ auch stark vereinfachen lässt und als $E_a(PV)$ durch das Verhältnis von rechtsventrikulärem endsystolischem Druck zum Schlagvolumen berechnen lässt.⁸⁴ Die Studie zeigt, dass es eine gute Korrelation zwischen $E_a(WK)$ und $E_a(PV)$ gibt, allerdings führt die Vereinfachung dazu, dass $E_a(PV)$ die durch $E_a(WK)$ berechnete Elastanz überschätzt wird. Dies lässt sich dadurch erklären, dass in der Berechnung von $E_a(PV)$ der linksatriale Druck (Pla) vernachlässigt wird. Morimont et al. konnten zeigen, dass bei Berücksichtigung vom Pla durch $E_a^*(PV)$ die Differenz zwischen $E_a(WK)$ und $E_a(PV)$ aufgehoben wird.⁸⁴

In dieser Arbeit wird die E_{a-pulm_i} durch die vereinfachte Methode berechnet, da die dafür notwendigen volumetrischen und hämodynamischen Parameter in der klinischen Routine einfach zu erheben sind. Dass dabei die rechtsventrikuläre Nachlast durch $E_a(PV)$ überschätzt wird, kann vernachlässigt werden, da ein longitudinales Studiendesign mit Untersuchungen vor und nach PEA zur Anwendung kommt.

Daten zu Normwerten für E_{a-pulm_i} sind bisher kaum vorhanden. Bei einem gesunden Erwachsenen liegt der mPAP bei ungefähr $14 \pm 3,3$ mmHg.⁶³ Hudsmith et al. fanden in einer Untersuchung von 108 gesunden Probanden ein rechtsventrikuläres Schlagvolumenindex von 55 ± 29 ml/m².⁵¹ Die Messwerte dieser Studienpopulation ergeben eine E_{a-pulm_i} von 0,25 mmHg/ml/m². Ähnliche Werte konnten auch andere Autoren im Rahmen ihrer Studien finden: Sanz et al. konnten in einer Studie mit 27 gesunden Probanden eine E_{a-pulm_i} von 0,16 mmHg/ml/m² ermitteln.¹⁰⁴ In einer Untersuchung mit 6 Patienten ohne pulmonalarterielle Hypertonie bestimmten Kühne et al. die E_{a-pulm}

graphisch anhand von Druck-Volumen-Kurven.⁶⁷ Die Druck-Volumen-Kurven wurden zeitgleich mittels Rechtsherzkatheter-Untersuchung und kardialer MRT erhoben. Der daraus ermittelte E_{a-pulm} wurde jedoch nicht auf die Körperoberfläche normiert. Ausgehend von einem mPAP von $12,3 \pm 3,1$ mmHg und einem rechtsventrikulären Schlagvolumenindex von $33,4 \pm 3,9$ ml/m² ergibt diese Studie eine E_{a-pulm_i} von $0,37$ mmHg/ml/m² für gesunde Erwachsene.

Die in dieser Studie ermittelte E_{a-pulm_i} von $2,8 \pm 2,1$ mmHg/ml/m² überstieg vor PEA den Normwert von $0,3$ mmHg/ml/m² um mehr als das Neunfache. Andere Autoren konnten bei Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie ebenfalls deutlich erhöhte Werte für E_{a-pulm_i} bestimmen. In einer Studie mit 124 Patienten, die an unterschiedlichen Formen der pulmonalarteriellen Hypertonie litten, konnten Sanz et al. eine E_{a-pulm_i} von $0,88$ mmHg/ml/m² ermitteln.¹⁰⁴ Der Normwert wird dabei fast um das Dreifache überstiegen. Amin et al. untersuchten 42 Patienten, die eine pulmonalarterielle Hypertonie aufgrund einer linksventrikulären Erkrankung hatten.⁴ In diesem Patientenkollektiv konnte ein mPAP von $31 \pm 17,1$ mmHg und ein rechtsventrikuläres Schlagvolumen von $56,6 \pm 18$ ml gemessen werden. Bei einer mittleren Körperoberfläche von $1,74 \pm 0,19$ m² ergibt sich aus dieser Untersuchung eine E_{a-pulm_i} von $0,95$ mmHg/ml/m², was den Normwert ebenfalls um das Dreifache übertrifft. Kühne et al. untersuchten in ihrer Studie 6 Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie.⁶⁷ Dabei konnten ein mPAP von $57,4 \pm 21,4$ mmHg und ein rechtsventrikulärer Schlagvolumenindex von $28,2 \pm 4,9$ ml/m² gemessen werden. Daraus resultiert eine E_{a-pulm_i} von $2,04$ mmHg/ml/m², was den Normwert um mehr als das Sechsfache übersteigt. In den oben aufgeführten Studien wurden Patienten mit verschiedenen Formen der pulmonalarteriellen Hypertonie untersucht.

In den oben genannten Studien konnte eine erhöhte rechtsventrikuläre Nachlast anhand einer erhöhten E_{a-pulm_i} nachgewiesen werden. In dieser Arbeit konnte eine noch deutlichere Erhöhung der Nachlast bestimmt werden. Dieser Unterschied ist vor allem durch die starke Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion und einen damit einhergehenden reduzierten rechtsventrikulären Schlagvolumenindex bedingt. Die Werte für den mPAP sind hingegen in allen Studien ähnlich hoch.

In den Untersuchungen nach durchgeführter PEA konnte im Rahmen dieser Arbeit eine E_{a-pulm_i} von $0,85 \pm 0,4$ mmHg/ml/m² berechnet werden. Diese Reduktion der E_{a-pulm_i} ist im Vergleich mit dem Wert vor PEA signifikant. Ausgehend von einem Normwert von $0,3$ mmHg/ml/m² konnte durch die Operation die Nachlast zwar deutlich gesenkt

werden, jedoch besteht im Vergleich zum Normwert noch immer eine pathologisch erhöhte rechtsventrikuläre Nachlast.

4.1.3 Rechtsventrikuläre Kontraktilität

Es gibt viele unterschiedliche messbare Parameter, um die rechtsventrikuläre Kontraktilität abzuschätzen. Idealerweise sollte der genutzte Parameter unabhängig von Vor- und Nachlast sowie rechtsventrikulären Indizes und zudem einfach zu bestimmen sein.²⁰ In der klinischen Routine wird heute in der Regel die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion als Parameter für die rechtsventrikuläre Kontraktilität herangezogen. Bei der Bestimmung der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion sind kardiale MRT und Radionuklidangiographie der Echokardiographie im Hinblick auf die Genauigkeit überlegen.⁴³ Ein entscheidender Nachteil der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion als Parameter für die rechtsventrikuläre Kontraktilität ist die starke Beeinflussung durch Vor- und Nachlast.⁴³

Die endsystolische rechtsventrikuläre Elastanz E_{es-RV} kann ebenfalls als Maß für die ventrikuläre Kontraktilität herangezogen werden. Im Vergleich zur rechtsventrikulären Ejektionsfraktion wird die E_{es-RV} wesentlich weniger durch Vor- und Nachlast beeinflusst.⁴³ Diese wird aus dem Verhältnis von endsystolischem Druck zu endsystolischem Volumen berechnet.¹⁴ Für den systemischen Kreislauf und den linken Ventrikel ist die E_{es} als Maß für die ventrikuläre Kontraktilität sehr gut validiert.¹⁰³ Es konnte auch gezeigt werden, dass sich dieser Parameter auch auf den pulmonalen Kreislauf und den rechten Ventrikel anwenden lässt.³⁰

Daten zu Normwerten für E_{es-RV} sind ebenfalls nur in sehr geringem Umfang publiziert worden und differieren zum Teil erheblich. Bei einem normalen mPAP von $14 \pm 3,3$ mmHg und einem rechtsventrikulären endsystolischen Volumenindex von 36 ± 10 ml/m² liegt die physiologische E_{es-RV_i} bei 0,38 mmHg/ml/m².^{51, 63} Sanz et al. ermittelten in ihrer Studie bei 27 Probanden ohne pulmonalarterielle Hypertonie eine E_{es-RV_i} von 0,47 mmHg/ml/m².¹⁰⁴ In einer Studie, die 20 Patienten mit normwertigem mPAP umfasste, fanden Acosta et al. eine E_{es-RV_i} von $0,3 \pm 0,1$ mmHg/ml/m².¹ Kuehne et al. maßen bei sechs gesunden Patienten eine mPAP von $12,3 \pm 3,1$ mmHg und einen rechtsventrikulären endsystolischen Volumenindex von $26,2 \pm 2,5$ ml/m².⁶⁷ Daraus resultiert eine E_{es-RV_i} von 0,47 mmHg/ml/m². In anderen Studien wurden teilweise deutlich höhere Werte für E_{es-RV} bestimmt. In einer Studiengruppe von acht Patienten

konnten Brown et al. eine E_{es-RV_i} von $0,84 \pm 0,32$ mmHg/ml/m² berechnen.¹⁶

Auch für die E_{es-RV} bei pulmonalerterieller Hypertonie gibt es nur wenige Daten. Sanz et al. ermittelten für 124 Patienten mit pulmonalerterieller Hypertonie einen E_{es-RV_i} von $0,61$ mmHg/ml/m². Im Vergleich zur Kontrollgruppe in dieser Studie ist dieser Wert zwar erhöht, jedoch ist dieser Unterschied nicht signifikant.¹⁰⁴ Bei sechs von Kuehne et al. untersuchten Patienten mit pulmonalerterieller Hypertonie wurde ein mPAP von $57,4 \pm 21,4$ mmHg und ein endsystolischer rechtsventrikulärer Volumenindex von $18,3 \pm 3,1$ ml/m² gemessen. Dies ergibt eine E_{esRV_i} von $3,1$ mmHg/ml/m².⁶⁷

Die im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten wiesen vor PEA eine E_{es-RV_i} von $0,72 \pm 0,27$ mmHg/ml/m² auf. Im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Studien für gesunde Probanden ist dieser Wert erhöht. Der in der Follow-Up-Untersuchung gemessene Wert lag bei $0,66 \pm 0,3$ mmHg/ml/m² und wurde damit durch die Operation nicht signifikant reduziert. Dies erklärt sich dadurch, dass die beiden Parameter mPAP und rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen jeweils nach der Operation deutlich niedriger waren. Da die E_{es-RV} aus dem Verhältnis von mPAP zu rechtsventrikulärem endsystolischem Volumen berechnet wird, kam es durch die PEA zu keinen deutlichen Veränderungen der E_{es-RV} . Für die Beurteilung des rechtsventrikuloarteriellen Couplings ist es dementsprechend wichtig, die E_{es-RV} im Verhältnis zur E_{a-pulm} zu beurteilen.

4.1.4 Das ventrikuloarterielle Coupling des rechten Herzens

Das ventrikuloarterielle Coupling beschreibt die Interaktion zwischen Ventrikel und nachgeschaltetem arteriellem System und wird durch das Verhältnis von effektiver arterieller Elastanz zu endsystolischer ventrikulärer Elastanz beschrieben. Anhand dieses Wertes lässt sich beurteilen, ob die Übertragung mechanischer Energie in Form von Pumpleistung vom Ventrikel auf das Gefäßsystem effizient ist.⁵² Eine optimale Kraftübertragung kann dabei erreicht werden, wenn die Elastanz des nachgeschalteten Gefäßsystems in etwa der Elastanz des Ventrikels entspricht.⁵ Ein Missverhältnis von E_a zu E_{es} führt zu einem Uncoupling und damit zu einer gestörten Kraftübertragung vom Ventrikel auf das nachgeschaltete Gefäßsystem. Dies kann bei einer verminderten Funktion des Ventrikels und damit einer reduzierten E_{es} auftreten, wie sie beispielsweise bei einer Kardiomyopathie zu beobachten ist.³⁷ Auch bei einer Erhöhung der E_a , wie sie bei einer hypertensiven Erkrankung auftritt, kommt es zu einem Missverhältnis von E_a zu E_{es} und damit zu einem Uncoupling zwischen Ventrikel und arteriellem System.²²

Dieses Zusammenspiel wurde für den linken Ventrikel und das nachgeschaltete arterielle System ausgiebig untersucht. Bei einem gesunden Erwachsenen liegt das optimale Verhältnis von E_a/E_{es} zwischen 0,6 und 1,2.^{5, 29, 108} Burkhoff und Sagawa konnten für den linken Ventrikel zeigen, dass der optimale Energietransfer vom Ventrikel auf das arterielle System vorliegt, wenn das Verhältnis von E_a/E_{es} bei 1,0 liegt. Der myokardiale Sauerstoffverbrauch im Bezug zur Auswurfleistung hingegen ist bei einem Verhältnis von E_a/E_{es} von 0,5 am effizientesten.¹⁸

Für den rechten Ventrikel und das nachgeschaltete pulmonalarterielle System konnten Fourie et al. am Modell zeigen, dass die Kraftübertragung bei einem E_{a-pulm}/E_{es-RV} -Verhältnis von 1,8 maximal ist. Die größtmögliche Effizienz bezogen auf den myokardialen Sauerstoffverbrauch liegt bei einem E_{a-pulm}/E_{es-RV} -Verhältnis von 0,6 vor.³⁵

Daten für das ventrikuloarterielle Coupling des rechten Ventrikels beim Erwachsenen wurden bisher nur vereinzelt veröffentlicht. Kuehne et al. untersuchten in ihrer Studie jeweils 6 Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie und 6 gesunde Erwachsene als Kontrollgruppe. Das Verhältnis von E_{a-pulm}/E_{es-RV} lag in der Kontrollgruppe bei 0,52. Die Gruppe der an pulmonalarterieller Hypertonie erkrankten Patienten wiesen hingegen ein erhöhtes E_{a-pulm}/E_{es-RV} -Verhältnis von 0,91 auf.⁶⁷ Bei 52 untersuchten gesunden Probanden und 51 Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie konnten Sanz et al. für die Kontrollgruppe ein E_{a-pulm}/E_{es-RV} -Verhältnis von 0,37 bestimmen. Die an pulmonalarterieller Hypertonie erkrankten Patienten wiesen hingegen mit 1,26 ein erhöhtes Verhältnis von E_{a-pulm}/E_{es-RV} auf.¹⁰⁴ Eine deutlichere Differenz konnten McCabe et al. in ihren Untersuchungen ermitteln. In dieser Studie wurden 10 Patienten mit CTEPH und eine Kontrollgruppe von 7 gesunden Probanden untersucht. Die Kontrollgruppe wies ein E_a/E_{es} -Verhältnis von 0,68 auf. Bei den an CTEPH erkrankten Patienten war das Verhältnis mit 1,69 hingegen erhöht.⁷⁸

Die Patienten, die im Rahmen dieser Studie untersucht wurden, wiesen vor PEA ein E_{a-pulm_i}/E_{es-RV_i} -Verhältnis von $4,2 \pm 3$ auf. Verglichen mit den oben genannten Studien zeigt dieser Wert ein deutliches Missverhältnis zwischen Ventrikel und nachgeschaltetem Gefäßsystem auf. In dieser Studienpopulation war die Kraftübertragung vom rechten Ventrikel auf das nachgeschaltete pulmonalarterielle Gefäßsystem gestört; es ist somit zum Uncoupling gekommen. Dieses Uncoupling ist vor allem durch die CTEPH bedingte erhöhte E_{a-pulm} verursacht: Durch die chronischen Thromboembolien kommt es in den Lungengefäßen zu einem erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand und einer abnehmenden Gefäßcompliance. Entsprechend kommt es zu einem erhöhten mPAP bei

gleichzeitig vermindertem rechtsventrikulärem Schlagvolumen und damit zu einer erhöhten E_{a-pulm} .

Ist die E_{a-pulm} erhöht, so geht diese in einem begrenzten Umfang mit der kompensatorischen Erhöhung der E_{es-RV} einher, um ein Uncoupling zu vermeiden.^{23, 66} Dies ist durch den Frank-Starling-Mechanismus bedingt: Bei erhöhter Nachlast, wie sie bei einer erhöhten E_{a-pulm} auftritt, kommt es zu einem erhöhten rechtsventrikulären endsystolischen Volumen und damit zu einer gesteigerten E_{es-RV} .

Für das Hochdrucksystem des Körperkreislaufs ist dieser Mechanismus bereits vielfach untersucht. Borlaug et al. verglichen in ihrer Studie Patienten mit arterieller Hypertonie mit einer Kontrollgruppe mit normotonen Probanden. Die Patienten mit Hypertonie fielen in dieser Studie mit erhöhten Werten der E_a im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Gleichzeitig war jedoch auch die E_{es} erhöht, sodass in beiden Studienpopulationen das Verhältnis von E_a/E_{es} unverändert war.¹² Ähnliche Ergebnisse bezogen auf den Körperkreislauf erbrachte die Studie von Lam et al. Dabei wurden Patienten untersucht, die in einer frühen Phase der Hypertonie waren und dabei noch keine Anzeichen für eine Herzinsuffizienz zeigten. Bei der Baseline-Untersuchung zeigte sich ein normales E_a/E_{es} -Verhältnis ohne Anzeichen für ein Uncoupling. Nach Senkung des systolischen Blutdrucks mittels antihypertensiver Medikation wurden bei den Patienten Follow-Up-Untersuchungen durchgeführt. Durch die Senkung des systolischen Blutdrucks kam es erwartungsgemäß zu einer Verminderung der E_a . Im selben Maß sank auch die E_{es} , ohne dass es dabei zu einer Veränderung des E_a/E_{es} -Verhältnisses kam.⁶⁸

Dieser Kompensationsmechanismus greift allerdings nur begrenzt. Steigt der mPAP weiter an, so kann das rechtsventrikuläre endsystolische Volumen nicht in gleichem Maß ansteigen. Dementsprechend kommt es im Rahmen des Uncouplings bei der CTEPH zu einem schnelleren Anstieg der E_{a-pulm} und damit zu einem deutlich gestörten E_{a-pulm}/E_{es-RV} -Verhältnis.

Die Follow-Up-Untersuchungen nach PEA zeigten ein E_{a-pulm}/E_{es-RV} -Verhältnis von $1,4 \pm 0,6$. Während sich die E_{es-RV} nach PEA im Vergleich zum präoperativen Wert nur marginal verändert hatte, kam es bei der E_{a-pulm} zu einer deutlichen Reduktion und damit auch zu einer deutlichen Verbesserung des E_{a-pulm}/E_{es-RV} -Verhältnisses. Im Vergleich mit den in bisherigen Studien veröffentlichten Werten ist dieser Wert als eine Verbesserung des Couplings zwischen rechtem Ventrikel und nachgeschaltetem pulmonalarteriellem System unmittelbar nach erfolgter PEA zu werten. Allerdings besteht auch nach PEA noch immer ein leicht gestörtes Coupling im Vergleich zu den Normwerten anderer

Studien.^{67, 78, 104}

Die Wiederherstellung des ventrikuloarteriellen Couplings durch Verbesserung der E_{a-pulm} nach PEA zeigt, welche herausragende Rolle die Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast für die Pathogenese der CTEPH hat. Durch Senkung der E_{a-pulm} konnten die physiologischen Kreislaufverhältnisse im Lungenkreislauf annähernd wiederhergestellt werden.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Kerbaul et al. in ihrer Studie: Am Tiermodell wurde dabei der Effekt verschiedener Inotropika bei einem akuten Verschluss der Pulmonalgefäße mit konsekutiver pulmonalarterieller Hypertonie untersucht.⁵⁹ In der Folge des Gefäßverschlusses kam es zu einem Uncoupling, das vor allem durch einen starken Anstieg der E_{a-pulm} bedingt war. Daraufhin wurde der Effekt von Dobutamin und Levosimendan auf das ventrikuloarterielle Coupling des rechten Herzens untersucht. Da Dobutamin vor allem über β_1 -Rezeptoren auf den Ventrikel wirkt, kommt es darunter zu einer Inotropiesteigerung.¹¹⁶ Dementsprechend kam es bei Anwendung in der Studie zu einem Anstieg der E_{es-RV} und damit zu einem verbesserten Coupling. Levosimendan hingegen erhöht am Ventrikel die Kalziumsensitivität von Troponin C und bewirkt auf diesem Weg ebenfalls eine positive Inotropie. Ein weiterer Wirkmechanismus ist die Öffnung ATP-sensitiver Kalziumkanäle an der glatten Gefäßmuskulatur.⁸³ Dadurch kommt es unter anderem zu einer Vasodilatation in den pulmonalarteriellen Gefäßen und damit zu einer Senkung der ventrikulären Nachlast. Kerbaul et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass die Anwendung von Levosimendan sowohl einen Anstieg der E_{es-RV} als auch eine Senkung der E_{a-pulm} bewirkt. Dadurch kommt es zu einer effektiveren Verbesserung des Couplings, als es bei der Anwendung von Dobutamin der Fall ist.^{58, 59}

4.2 Einfluss der PEA auf das rechtsventrikuläre Remodeling

Es gibt zwei wesentliche Unterschiede, auf welche Art der rechte Ventrikel im Vergleich zum linken Ventrikel auf einen Anstieg der Nachlast reagiert. Kommt es zu einem Anstieg der Nachlast und damit zu einer Volumenbelastung des Ventrikels, so reagiert der rechte Ventrikel wesentlich schneller mit einer Dilatation als der linke Ven-

trikel. Dies ist durch die geringere Wandstärke und die damit erhöhte Compliance des rechten Ventrikels bedingt. Zudem kommt es im Fall einer Volumenüberladung beim rechten Ventrikel zu einer geringeren Hypertrophie durch Fibrosierung des Myokards, als sie beim linken Ventrikel auftritt.¹¹³ Die typische Reaktion des rechten Ventrikels auf eine stark erhöhte Nachlast ist demnach in erster Linie eine starke Dilatation und damit einhergehend eine abnehmende rechtsventrikuläre Funktion. Ein morphologischer Umbau, wie es beim linken Ventrikel zu beobachten ist, tritt beim rechten Ventrikel weniger auf. Dies ist eine Erklärung für das große Potential des rechten Ventrikels, bei Normalisierung der rechtsventrikulären Nachlast im Rahmen des Reverse-Remodelings wieder zu physiologischen hämodynamischen Parametern und damit zu einer normwertigen rechtsventrikulären Funktion zurückzukehren.

Dieses fast vollständige Reverse-Remodeling konnte auch in anderen Studien nachgewiesen werden. Kasimir et al. untersuchte Patienten mit pulmonalerarterieller Hypertonie im Endstadium, die einer Lungentransplantation zugeführt wurden. Prä- und postoperativ wurde dabei die rechtsventrikuläre Funktion bestimmt. Es konnte gezeigt werden, dass durch die Lungentransplantation und die damit einhergehende normalisierte rechtsventrikuläre Nachlast, auch die rechtsventrikuläre Funktion deutlich verbessert werden konnte. Die präoperativ deutlich reduzierte rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion war postoperativ mit $67,3 \pm 4,7$ % mehr als verdoppelt. Auch die ausgeprägte präoperative rechtsventrikuläre Dilatation ging durch die Operation zurück.⁵⁵

4.2.1 Das rechtsventrikuläre Remodeling vor PEA

Die im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten zeigten bei den Untersuchungen vor PEA deutliche Zeichen eines rechtsventrikulären Remodelings. Der rechtsventrikuläre Myokardmasseindex (RVMASS_i) lag bei 32 ± 9 ml/m². Dies liegt deutlich über dem von Hudsmith et al. ermittelten Normwert von $20,3 \pm 3,6$ g/m², was bei der spezifischen Masse der Herzmuskulatur von 1,05 g/ml etwa 19,1 ml/m² entspricht.^{51, 92}

Auch die Volumenindizes des rechten Ventrikels waren im Vergleich zur Norm pathologisch verändert. Die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion betrug mit 25 ± 12 % weniger als die Hälfte der von Hudsmith et al. bestimmten Norm von 61 ± 6 %. Auch der rechtsventrikuläre Schlagvolumenindex war mit 22 ± 10 ml/m² im Vergleich zum Normwert von 55 ± 9 ml/m² um mehr als die Hälfte reduziert. Dies ist vor allem durch den deutlich erhöhten rechtsventrikulären endsystolischen Volumenindex bedingt. Im

Vergleich zur von Hudsmith et al. ermittelten Norm von $36 \pm 10 \text{ ml/m}^2$ lag der rechtsventrikuläre endsystolische Volumenindex in der untersuchten Studienpopulation bei $69 \pm 31 \text{ ml/m}^2$. Der rechtsventrikuläre enddiastolische Volumenindex war hingegen mit $92 \pm 32 \text{ ml/m}^2$ im Vergleich zum Normwert von $91 \pm 16 \text{ ml/m}^2$ nicht verändert.

Diese Werte sind vergleichbar mit den Ergebnissen weiterer Studien. Reesink et al. untersuchten 17 Patienten vor und nach PEA. Präoperativ konnte ebenfalls eine Dilatation des rechten Ventrikels gemessen werden. Der rechtsventrikuläre enddiastolische Volumenindex lag bei ca. 85 ml/m^2 ; der rechtsventrikuläre endsystolische Volumenindex bei ca. 55 ml/m^2 . Die rechtsventrikuläre Funktion war mit einer rechtsventrikulären Ejektionsfraktion von $34 \pm 12 \%$ eingeschränkt.⁹⁸

In einer Studie mit 37 Patienten, die sich einer PEA unterzogen, kamen D'Armini et al. präoperativ zu vergleichbaren Ergebnissen. Vor OP lag bei den betroffenen Patienten sowohl eine Dilatation des rechten Ventrikels als auch eine Funktionseinschränkung vor.²⁶

Zusammenfassend lag bei den untersuchten Patienten vor PEA eine deutliche rechtsventrikuläre Funktionsstörung vor, die sich mit einem Remodeling im Rahmen der CTEPH vereinbaren lässt. Es konnte eine Hypertrophie des rechtsventrikulären Myokards nachgewiesen werden, wie sie typischerweise in der Phase der adaptiven Hypertrophie als Reaktion auf die erhöhte rechtsventrikuläre Nachlast zu beobachten ist.^{10, 113}

Die erhöhte Nachlast des rechten Ventrikels führte zudem zu einer reduzierten rechtsventrikulären Ejektionsfraktion und einem reduzierten rechtsventrikulären Schlagvolumenindex und somit zu einer reduzierten systolischen Funktion des rechten Ventrikels. Die Reduktion der rechtsventrikulären systolischen Pumpfunktion resultierte in einer Dilatation des rechten Ventrikels, die durch einen erhöhten rechtsventrikulären endsystolischen Volumenindex nachgewiesen werden konnte.

4.2.2 Das rechtsventrikuläre Reverse-Remodeling nach PEA

Vor PEA waren die in dieser Studie untersuchten Patienten hämodynamisch stark eingeschränkt. Der rechte Ventrikel war dilatiert, hypertrophiert und in der Funktion eingeschränkt.

In den postoperativen Untersuchungen konnte hingegen eine deutliche Verbesserung der meisten dieser Parameter festgestellt werden.

Die rechtsventrikuläre Funktion, die unter anderem durch die rechtsventrikuläre Ejek-

tionsfraktion gemessen wurde, war im Vergleich zu den präoperativen Messwerten um 84 % angestiegen und war damit bei einer rechtsventrikulären Ejektionsfraktion von 46 ± 10 % im Vergleich zu dem von Hudsmith et al. ermittelten Normwert von 61 ± 6 % nur noch moderat eingeschränkt.⁵¹

Diese Verbesserung der rechtsventrikulären systolischen Funktion ist analog zu der von Kreitner et al. gemessenen Verbesserung der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion durch die PEA. Dabei wurden 34 Patienten vor und nach PEA mittels CINE-MRT-Sequenzen untersucht. Die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion verbesserte sich postoperativ von 34 ± 12 % um fast die Hälfte auf 50 ± 10 %.⁶⁴

Eine noch deutlichere Steigerung der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion durch PEA konnten Reesink et al. messen. In ihrer Studie stieg die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion um 65 % von 34 ± 12 % auf 56 ± 7 % an.⁹⁸

Durch die PEA kam es zu einer deutlich reduzierten rechtsventrikulären Nachlast. Infolgedessen verbesserte sich die rechtsventrikuläre Funktion und die Volumenbelastung des rechten Ventrikels wurde reduziert. Dies führt zu einem deutlichen Rückgang der rechtsventrikulären Dilatation. Sowohl der rechtsventrikuläre enddiastolische Volumenindex als auch der rechtsventrikuläre endsystolische Volumenindex nahmen um 22 % bzw. um 40 % ab. Aus dem stärkeren Rückgang des rechtsventrikulären endsystolischen Volumenindex resultiert ein um 45 % verbesserter rechtsventrikulärer Schlagvolumenindex. Im Vergleich zu den von Hudsmith et al. ermittelten Werten gesunder Probanden liegen der rechtsventrikuläre endsystolische Volumenindex und der rechtsventrikuläre Schlagvolumenindex zwar noch immer unterhalb der Normwerte, trotzdem kann von einer deutlichen Verbesserung gesprochen werden.⁵¹ Diese Ergebnisse decken sich mit denen anderer Autoren: Sowohl die Arbeitsgruppen von D'Armini als auch die von Reesink berichten über vergleichbare postoperative Werte.^{26, 98}

Dass es in den postoperativen Untersuchungen nicht zu einer signifikanten Abnahme des rechtsventrikulären Myokardmassenindex kam, ist unter anderem durch den kurzen zeitlichen Abstand zwischen PEA und postoperativen Untersuchungen zu erklären.

In vergleichbaren Studien, die einen größeren Abstand zwischen PEA und Follow-Up-Untersuchung gewählt haben, ist die Abnahme der rechtsventrikulären Hypertrophie nach PEA deutlicher.

So konnten Reesink et al. in ihrer Studie mit 17 Patienten 4 Monate nach PEA eine signifikante Abnahme des rechtsventrikulären Myokardmassenindex um 33 % nachweisen.⁹⁸

D'Armini et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Sie untersuchten insgesamt 37 Patienten direkt vor und nach PEA. Zudem wurden weitere Follow-Up-Untersuchungen nach 3, 12, 24 und 36 Monaten durchgeführt. Als Parameter für die rechtsventrikuläre Hypertrophie wurde die rechtsventrikuläre Wanddicke herangezogen. Dabei zeigte sich, dass in der postoperativen Untersuchung wenige Tage nach PEA kein signifikanter Rückgang der rechtsventrikulären Hypertrophie nachgewiesen werden konnte. Erst in den Follow-Up-Untersuchungen im weiteren Verlauf zeigte sich eine signifikante Reduktion der Hypertrophie über den gesamten Beobachtungszeitraum.²⁶

Wie auch in den oben genannten Studien, zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass der Rückgang der rechtsventrikulären Hypertrophie im Rahmen des rechtsventrikulären Reverse-Remodeling ein Prozess ist, der sich über einen Zeitraum von Monaten bis Jahren erstreckt.

4.3 Datenakquisition zur Berechnung des ventrikuloarteriellen Couplings

In bisherigen Studien erfolgte die Bestimmung der Parameter zur Berechnung des ventrikuloarteriellen Couplings durch Messungen mittels Conductance-Katheter.⁶⁷ Da diese Art der Datenerhebung sehr aufwendig ist, ist es kaum möglich, diese in der klinischen Routine anzuwenden. Sanz et al. konnten erstmals zeigen, dass sich die notwendigen Messwerte auch durch MRT- und RHC-Untersuchungen aus der klinischen Routine erheben lassen.¹⁰⁴ Allerdings waren die von Sanz et al. untersuchten Patienten an unterschiedlichen Formen der pulmonalarteriellen Hypertonie erkrankt und nur bei einer sehr geringen Anzahl von Patienten wurden serielle Untersuchungen durchgeführt.

In dieser Arbeit wurden erstmals serielle Messungen des ventrikuloarteriellen Couplings anhand von Messwerten aus MRT- und RHC-Untersuchungen durchgeführt. Dabei ist die CTEPH als Modell sehr gut geeignet, da im Gegensatz zu anderen Formen der pulmonalarteriellen Hypertonie durch die PEA die Möglichkeit der Heilung besteht. Durch die PEA kommt es zur annähernd vollständigen Normalisierung der RV-Funktion. Anhand von seriellen Messungen konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die RV-Funktion im Rahmen der CTEPH vor allem von der RV-Nachlast abhängig

ist. Mit der Normalisierung der RV-Nachlast geht auch eine Wiederherstellung des ventrikuloarteriellen Couplings einher.

4.4 Limitationen dieser Arbeit

Die wichtigsten Limitationen, die bei der Durchführung und Auswertung dieser Studie auffielen, werden im Folgenden kurz dargestellt.

4.4.1 Studiendesign

Der Goldstandard zur Messung von ventrikulären Drücken und Volumina ist die Messung mittels Conductance-Katheter. Die im Rahmen dieser Studie gewonnenen Ergebnisse basieren nicht auf Messungen mit diesem Messverfahren, sondern auf der Erhebung von Surrogatparametern. Die in dieser Arbeit benutzten Surrogatmarker wurden bereits in zahlreichen vorangegangenen Studien ausreichend validiert. So konnte gezeigt werden, dass die E_{a-pulm} ein sehr guter Parameter für die rechtsventrikuläre Nachlast ist.⁸⁴ Zur Bestimmung der rechtsventrikulären Kontraktilität ist die E_{es-RV} ebenfalls ein gut validierter Parameter.¹⁶

4.4.2 Fallzahl und Patientenauswahl

Als weitere Limitation dieser Studie sollte die Fallzahl genannt werden. Insgesamt wurden in dieser Studie 65 Patienten eingeschlossen. Dies ist eine relative kleine Studienkohorte. Eine größere Fallzahl ließe zuverlässigere Aussagen zu. Allerdings ist dies, soweit bekannt, die größte Studienkohorte, die den Einfluss der erhöhten rechtsventrikulären Nachlast auf das rechtsventrikuläre Remodeling im Rahmen der CTEPH untersucht.

Bei den untersuchten Patienten handelte es sich zudem nur um eine Auswahl der im festgelegten Untersuchungszeitraum operierten Patienten. Es konnten lediglich Patienten untersucht werden, welche die Einschlusskriterien dieser Studie erfüllten. Patienten, die postoperativ in einem zu schlechten Zustand waren, wurden nicht untersucht.

4.4.3 Zeitpunkt der Datenakquisition

Im Rahmen dieser Studie wurde das eingeschlossen Patientenkollektiv sowohl vor als auch nach PEA untersucht. Dabei wurden Messungen im Rahmen von MRT- und Rechtsherzkatheter-Untersuchungen durchgeführt. Die jeweiligen Untersuchungen der einzelnen Patienten vor und nach PEA erfolgten dabei nicht zeitgleich, sodass teilweise mehrere Tage zwischen MRT- und Rechtsherzkatheteruntersuchung lagen. Die zu verschiedenen Zeitpunkten erhobenen Messwerte wurden im Rahmen dieser Studie zur Berechnung eines prä- bzw. postoperativen Wertes verwendet. Hämodynamische Parameter unterliegen jedoch einer Dynamik, die von verschiedenen Faktoren wie z.B. der Tageszeit der Untersuchung, der physischen Belastung oder Umgebungsfaktoren beeinflusst werden. Zudem kam es im Rahmen der Intervention durch PEA zu einer Beeinflussung der einzelnen Parameter, die ebenfalls einer Dynamik unterliegt. Daher stellt die nicht zeitgleiche Erhebung der MRT- und Rechtsherzkathetermesswerte eine Limitation dieser Arbeit dar.

4.4.4 Aussagen über das rechtsventrikuläre Remodeling

In dieser Arbeit wurde das Reverse-Remodeling des rechten Ventrikels durch MRT-Untersuchungen bestimmt. Dabei wurden Volumenindizes, Myokardmasse und rechtsventrikuläre Funktionsparameter bestimmt. Bei Remodeling- bzw. Reverse-Remodeling-Prozessen kommt es zu Veränderungen sowohl auf makroskopischer als auch auf mikroskopischer Ebene. Die in dieser Studie bestimmten Parameter beschreiben lediglich die strukturellen und funktionellen Veränderungen beim Remodeling. Veränderungen auf zellulärer Ebene lassen sich hingegen nicht verfolgen. Um diese Prozesse besser untersuchen zu können, sind andere Untersuchungsmethoden notwendig. Eine Möglichkeit besteht in der Anwendung der relativ neuen T1-Mapping-Technik, die allerdings noch weiter entwickelt werden muss.^{19, 80}

4.5 Schlussfolgerungen und klinischer Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass durch die PEA bei den vor der Operation kardial deutlich eingeschränkten Patienten eine signifikante Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion erreicht werden konnte. Das Uncoupling vom rechten Ventrikel

und von den nachgeschalteten pulmonalarteriellen Gefäßen konnte durch die PEA reduziert und so das ventrikuloarterielle Coupling weitestgehend wiederhergestellt werden. Infolgedessen kam es zu einer deutlichen Normalisierung der rechtsventrikulären Volumina und Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion im Rahmen eines Reverse-Modelings.

Auch andere Autoren konnten in ihren Studien sowohl eine Wiederherstellung des ventrikuloarteriellen Couplings als auch Normalisierung der rechtsventrikulären Funktion und rechtsventrikulären Volumina feststellen.^{26, 98, 104} Durch diese Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei den betroffenen Patienten bereits wenige Tage nach der Operation eine signifikante Verbesserung nachzuweisen ist und sie bereits sehr früh von der Therapie profitieren. Die Studie von D'Armini et al. deutet darauf hin, dass es sich bei diesen Veränderungen nicht nur um einen kurzzeitigen Effekt handelt, sondern dass eine nachhaltige Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion durch die PEA erreicht wird.²⁶ Für die im Rahmen dieser Arbeit eingeschlossenen Patienten bleibt abzuwarten, ob sich die signifikanten Verbesserungen unmittelbar nach erfolgter PEA in den 1-Jahres-Follow-Up-Untersuchungen bestätigen lassen.

5. Zusammenfassung

5.1 Hintergrund

Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) ist eine Erkrankung der pulmonalarteriellen Gefäße. Die Ätiologie ist bisher noch nicht vollständig geklärt. Es ist davon auszugehen, dass es bei circa 3,8 % der Patienten, die eine akute Lungenarterienembolie überleben, nicht zu einer Auflösung des thromboembolischen Materials kommt und sich in der Folge eine CTEPH ausbildet. Aufgrund der Stenosierung der pulmonalarteriellen Gefäße kommt es zu einer erhöhten Nachlast des rechten Ventrikels (RV), einer RV-Dilatation und zur Verschlechterung der RV-Funktion. Infolgedessen ist das physiologische Zusammenspiel von RV und nachgeschaltetem Gefäßsystem gestört; es kommt zum ventrikuloarteriellen Uncoupling. Unbehandelt hat die CTEPH eine schlechte Prognose. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zur kardialen Dekompensation durch RV-Versagen. Die pulmonale Endarteriektomie (PEA) führt als einzige Therapie zu einer dauerhaften Verbesserung und ermöglicht die Heilung der CTEPH. CINE-MRT-Sequenzen ermöglichen die exakte Vermessung des geometrisch komplexen RV und lassen in Verbindung mit Rechtsherzkatheter-Untersuchungen (RHC) eine Beurteilung der RV-Funktion vor und nach PEA zu.

5.2 Methoden

Im Rahmen dieser Arbeit wurden insgesamt 65 CTEPH Patienten vor und nach PEA untersucht. Die volumetrischen Messungen erfolgten mittels CINE-MRT-Sequenzen 1 Tag (IQR 1 bis 3 Tage) vor und 12 Tage (IQR 11 bis 12 Tage) nach Operation. In der klinischen Routine durchgeführte RHC-Untersuchungen erbrachten die mittleren pulmonalarteriellen Druckwerte (mPAP). Die Kombination dieser Daten ermöglichte die Berechnung der effektiven pulmonalarteriellen Elastanz (E_{a-pulm_i}) und der endsystolischen rechtsventrikulären Elastanz (E_{es-RV_i}) sowie das Verhältnis dieser beiden Parameter als Maß für das Zusammenspiels von RV und nachgeschaltetem pulmonalarteriellen Gefäßsystems im Rahmen des ventrikuloarteriellen Couplings.

5.3 Ergebnisse

Durch die PEA kam es postoperativ zu einer deutlichen Normalisierung des mPAP von 47 ± 12 mmHg auf 25 ± 9 mmHg. Dies resultierte in einem Abfall der RV-Nachlast; die E_{a-pulm_i} war daher postoperativ nicht mehr so stark erhöht wie vor der PEA. Die RV-Kontraktilität hingegen, gemessen mittels E_{es-RV_i} , konnte durch die PEA nur marginal verbessert werden. Präoperativ konnte ein schweres ventrikuloarterielles Uncoupling nachgewiesen werden. Vor allem durch die Normalisierung der E_{a-pulm_i} konnte postoperativ wieder ein suffizientes ventrikuloarterielles Coupling beobachtet werden. Dies ging einher mit einer signifikanten Verbesserung der RV-Ejektions-Fraktion (RVEF). Auch die vor PEA bestehende RV-Dilatation konnte durch die Operation deutlich reduziert werden. Der RV-enddiastolische Volumenindex (RVEDV_i) und der RV-endsystolische Volumenindex (RVESV_i) erreichten postoperativ annähernd ein normwertiges Niveau.

5.4 Schlussfolgerung

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die PEA als Therapie der CTEPH zu einer deutlichen Verbesserung der RV-Funktion führt. Durch Senkung der RV-Nachlast kann das ventrikuloarterielle Coupling wiederhergestellt werden. Die RV-Funktion und RV-Volumina verbessern sich im Rahmen des RV-Reverse-Remodelings. In Kombination mit klinischen Routinedaten ist die kardiale MRT eine exakte und nebenwirkungsarme Untersuchungsmethode, um die RV-Funktion zu evaluieren.

6. Summary

6.1 Background

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a disease of the pulmonary arteries. The etiology is not yet fully understood. It is assumed that the thromboembolic material is not completely resolved in approximately 3.8 % of patients who survive an acute pulmonary embolism and subsequently leads to CTEPH. Stenosis of the pulmonary arteries leads to an increased afterload of the right ventricle (RV), a RV-dilatation and to the deterioration of RV function. As a result, the physiological interaction between RV and downstream vascular system is disturbed; it comes to ventriculo-arterial uncoupling. If left untreated CTEPH has a poor prognosis. In the course of the disease RV failure ensues. Pulmonary endarterectomy (PEA) is the only potential cure and leads to a long lasting improvement provided patients are referred in time. CINE-MRI sequences allow the accurate volumetric measurement of the RV. Combined with routine right heart catheter measurements surrogate markers of pulsatile pulmonary vascular load and RV contractility can be derived.

6.2 Methods

In this study, a total of 65 CTEPH patients were examined before and after PEA. The volumetric measurements were performed using CINE-MRI sequences 1 day (IQR 1 to 3 days) before and 12 days (IQR 11 to 12 days) after surgery. Volumetric data were combined with routine RHC measurements. The combination of these data allowed the calculation of the effective pulmonary arterial elastance (E_{a-pulm_i}) and effective end-systolic right ventricular elastance (E_{es-RV_i}) and the ratio of these two parameters as a dimension of the interaction between RV and downstream pulmonary vascular system in the context of ventriculoarterial coupling.

6.3 Results

After PEA it came to a significant normalization of mPAP from 47 ± 12 mmHg to 25 ± 9 mmHg. This resulted in a decrease of RV afterload with significant reduction of E_{a-pulm_i} . E_{a-pulm_i} was postoperatively less increased as before PEA. RV contractility, as measured by E_{es-RV_i} , only marginally improved after PEA. Preoperatively a massive ventriculoarterial uncoupling was detected. Above all, through the normalization of E_{a-pulm_i} almost sufficient ventriculoarterial coupling was restored post-surgery. This was accompanied by a significant improvement in RV ejection fraction (RVEF). The RV dilatation before PEA could be significantly reduced by the surgery. RV end-diastolic volume index (RVEDV_i) and RV end-systolic volume index (RVESV_i) achieved approximately a normal level after PEA.

6.4 Conclusion

In this study it was shown that PEA leads to a significant improvement in RV function. By reducing RV afterload the ventriculoarterial coupling can be restored. The RV function and RV voluminia improved within the RV reverse remodeling. In combination with routine clinical data cardiac MRI is an accurate method to evaluate RV function with low side effects.

7. Abkürzungsverzeichnis

CO	Cardiac output
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertension
CTPA	Computertomographische Pulmonalis-Angiographie
E _a	Effektive arterielle Elastanz
E _{a-pulm}	Effektive pulmonalarterielle Elastanz
E _{es}	Endsystolische ventrikuläre Elastanz
E _{es-rv}	Endsystolische rechtsventrikuläre Elastanz
EKG	Elektrokardiogram
EDV	Enddiastolisches Volumen
ESP	Endsystolischer Druck
ESV	Endsystolisches Volumen
FID	Free Induction Delay
HF	Hochfrequenz
HRCT	Hochauflösende Computertomographie
HZV	Herzzeitvolumen
IPAH	Ideopathische pulmonalarterielle Hypertonie
IQR	Interquartilabstand
KOF	Körperoberfläche
KM	Kontrastmittel
LV	Linker Ventrikel
mPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
MRA	Magnet Resonanz Angiographie
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
NAPH	National Audit of Pulmonary Hypertension
NYHA	New York Heart Association
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
PAWP	Pulmonalarterieller Verschlussdruck
PEA	Pulmonale Endarteriektomie
Pla	Linksatrialer Druck

PVR	Pulmonalvaskulärer Gefäßwiderstand
RAP	Rechtsatrialer Druck
RHC	Rechtsherzkatheter-Untersuchung
RV	Rechter Ventrikel
RVEDV	Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
RVEF	Rechts ventrikuläre Ejektionsfraktion
RVESP	Rechtsventrikulärer endsystolischer Druck
RVESV	Rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen
RVMASS	Rechtsventrikuläre Myokardmasse
RVP	Rechtsventrikulärer Druck
RVSV	Rechtsventrikuläres Schlagvolumen
RVV	Rechtsventrikuläres Volumen
sPAP	Systolischer pulmonalarterieller Druck
SCMR	Society for Cardiovascular Magnetic Resonance
SD	Standardabweichung
SSFP	Steady-State Free-Precession
SV	Schlagvolumen
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TE	Echozeit
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TR	Repetitionszeit
UCSD	University of California, San Diego
WHO	World Health Organisation

8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1 - Empfohlener Diagnostikablauf zur CTEPH. (modifiziert nach ⁴⁹).....	6
Abbildung 2 - T1- und T2-Relaxation. Die T1-Relaxationszeit beschreibt die Rückkehr der Longitudinalmagnetisierung; die T2-Relaxationszeit die Abnahme der Transversalmagnetisierung. (Abbildung modifiziert nach ⁴²).....	12
Abbildung 3 - Aus der Summe der Einzelvolumina der einzelnen Schichten wird das Gesamtvolumen berechnet. (Abbildung modifiziert nach ⁵⁰).....	16
Abbildung 4 - Transversaler Localizer (links) und Planung des vertikalen Langachsen-Scouts (rechts).	23
Abbildung 5 - Vertikaler Langachsen-Scout (links) und Planung des horizontalen Langachsen-Scouts (rechts).	23
Abbildung 6 - Schnittplanung zur Volumetrie.	24
Abbildung 7 - Bestimmung der E_a und der E_{es} anhand von Druck-Volumen-Kurven des rechten Ventrikles. V_0 = Theoretisches Volumen des nicht druckbelasteten Ventrikels. ESV = endsystolisches Volumen. EDV = enddiastolisches Volumen. SV = Schlagvolumen. ESP = endsystolischer Druck. E_a = effektive arterielle Elastanz. E_{es} = endsystolische ventrikuläre Elastanz. (Abbildung modifiziert nach ⁶⁶).....	28
Abbildung 8 - Veränderung des effektiven pulmonalarteriellen Elastanzindex vor und nach PEA.	34
Abbildung 9 - Veränderung des endsystolischen rechtsventrikulären Elastanzindex vor und nach PEA.	35
Abbildung 10 - Veränderung des ventrikuloarteriellen Couplings vor und nach PEA..	36
Abbildung 11 - Veränderung der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion vor und nach PEA.....	37
Abbildung 12 - Veränderung des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumenindex vor und nach PEA.....	38
Abbildung 13 - Veränderung des rechtsventrikulären endsystolischen Volumenindex vor und nach PEA.....	39
Abbildung 14 - Veränderung des rechtsventrikulären Schlagvolumenindex vor und nach PEA.....	40
 Tabelle 1 - Rechtsventrikuläre Normwerte.	 17
Tabelle 2 - Sequenzparameter für die SSFP-CINE-Sequenz-Messungen.....	25
Tabelle 3 - Patientencharakteristika, volumetrische und hämodynamische Daten.	32

9. Literaturverzeichnis

1. Acosta F, Sansano T, Palenciano CG, Falcon L, Domenech P, Robles R, Bueno FS, Ramirez P, Parrilla P (2005) Effects of dobutamine on right ventricular function and pulmonary circulation in pulmonary hypertension during liver transplantation. *Transplant Proc* 37: 3869-3870
2. Alfakih K, Reid S, Jones T, Sivananthan M (2004) Assessment of ventricular function and mass by cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 14: 1813-1822
3. Allison JD, Flickinger FW, Wright JC, Falls DG, 3rd, Prisant LM, VonDohlen TW, Frank MJ (1993) Measurement of left ventricular mass in hypertrophic cardiomyopathy using MRI: comparison with echocardiography. *Magn Reson Imaging* 11: 329-334
4. Amin A, Taghavi S, Esmaeilzadeh M, Bakhshandeh H, Naderi N, Maleki M (2011) Pulmonary arterial elastance for estimating right ventricular afterload in systolic heart failure. *Congest Heart Fail* 17: 288-293
5. Asanoi H, Sasayama S, Kameyama T (1989) Ventriculoarterial coupling in normal and failing heart in humans. *Circ Res* 65: 483-493
6. Bellenger NG, Grothues F, Smith GC, Pennell DJ (2000) Quantification of right and left ventricular function by cardiovascular magnetic resonance. *Herz* 25: 392-399
7. Beygui F, Furber A, Delepine S, Helft G, Metzger JP, Geslin P, Le Jeune JJ (2004) Routine breath-hold gradient echo MRI-derived right ventricular mass, volumes and function: accuracy, reproducibility and coherence study. *Int J Cardiovasc Imaging* 20: 509-516
8. Bleeker GB, Steendijk P, Holman ER, Yu CM, Breithardt OA, Kaandorp TA, Schalij MJ, van der Wall EE, Nihoyannopoulos P, Bax JJ (2006) Assessing right ventricular function: the role of echocardiography and complementary technologies. *Heart* 92 Suppl 1: i19-26
9. Bloch F, Hansen WW, Packard M (1946) The Nuclear Induction Experiment. *Physical Review* 70: 474
10. Bogaard HJ, Abe K, Vonk Noordegraaf A, Voelkel NF (2009) The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. *Chest* 135: 794-804
11. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers HJ, Jansa P, Lindner J, Simkova I, Martischnig AM, Dudeczak J, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Klepetko W, Lang IM (2009) Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 33: 325-331
12. Borlaug BA, Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Redfield MM (2009) Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 54: 410-418
13. Bourantas CV, Loh HP, Bragadeesh T, Rigby AS, Lukaschuk EI, Garg S, Tweddel AC, Alamgir FM, Nikitin NP, Clark AL, Cleland JG (2011) Relationship between right ventricular volumes measured by cardiac magnetic resonance imaging and prognosis in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 13: 52-60

14. Brimiouille S, Wauthy P, Ewalenko P, Rondelet B, Vermeulen F, Kerbaul F, Naeije R (2003) Single-beat estimation of right ventricular end-systolic pressure-volume relationship. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284: H1625-1630
15. Bristow MR, Zisman LS, Lowes BD, Abraham WT, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF, Lynch DM, Quaipe RA (1998) The pressure-overloaded right ventricle in pulmonary hypertension. *Chest* 114: 101S-106S
16. Brown KA, Ditchey RV (1988) Human right ventricular end-systolic pressure-volume relation defined by maximal elastance. *Circulation* 78: 81-91
17. Bryson WJ (1949) Propagating pulmonary artery thrombosis; a specific syndrome. *Dis Chest* 15: 366-373
18. Burkhoff D, Sagawa K (1986) Ventricular efficiency predicted by an analytical model. *Am J Physiol* 250: R1021-1027
19. Burt JR, Zimmerman SL, Kamel IR, Halushka M, Bluemke DA (2014) Myocardial t1 mapping: techniques and potential applications. *Radiographics* 34: 377-395
20. Carabello BA (2002) Evolution of the study of left ventricular function: everything old is new again. *Circulation* 105: 2701-2703
21. Castelain V, Herve P, Lecarpentier Y, Duroux P, Simonneau G, Chemla D (2001) Pulmonary artery pulse pressure and wave reflection in chronic pulmonary thromboembolism and primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 37: 1085-1092
22. Chemla D, Antony I, Lecarpentier Y, Nitenberg A (2003) Contribution of systemic vascular resistance and total arterial compliance to effective arterial elastance in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285: H614-620
23. Chen CH, Nakayama M, Nevo E, Fetis BJ, Maughan WL, Kass DA (1998) Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 32: 1221-1227
24. Chin KM, Kim NH, Rubin LJ (2005) The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron Artery Dis* 16: 13-18
25. Coulden R (2006) State-of-the-art imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 3: 577-583
26. D'Armini AM, Zanotti G, Ghio S, Magrini G, Pozzi M, Scelsi L, Meloni G, Klersy C, Vigano M (2007) Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133: 162-168
27. Damadian R, Goldsmith M, Minkoff L (1977) NMR in cancer: XVI. FONAR image of the live human body. *Physiol Chem Phys* 9: 97-100, 108
28. Darteville P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, Cerrina J, Ladurie FL, Lehouerou D, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G (2004) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 23: 637-648
29. De Tombe PP, Jones S, Burkhoff D, Hunter WC, Kass DA (1993) Ventricular stroke work and efficiency both remain nearly optimal despite altered vascular loading. *Am J Physiol* 264: H1817-1824
30. Dell'Italia LJ, Santamore WP (1998) Can indices of left ventricular function be applied to the right ventricle? *Prog Cardiovasc Dis* 40: 309-324
31. Dromann D (2009) [Thromboembolism and pulmonary hypertension]. *Internist (Berl)* 50: 1080, 1082-1085
32. Ernst RR (1992) Nobel Lecture. Nuclear magnetic resonance Fourier transform spectroscopy. *Biosci Rep* 12: 143-187

33. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR (2011) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 183: 1605-1613
34. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ (2001) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 345: 1465-1472
35. Fourie PR, Coetzee AR, Bolliger CT (1992) Pulmonary artery compliance: its role in right ventricular-arterial coupling. *Cardiovasc Res* 26: 839-844
36. Fujimoto S, Mizuno R, Nakagawa Y, Dohi K, Nakano H (1998) Estimation of the right ventricular volume and ejection fraction by transthoracic three-dimensional echocardiography. A validation study using magnetic resonance imaging. *Int J Card Imaging* 14: 385-390
37. Gayat E, Mor-Avi V, Weinert L, Yodwut C, Lang RM (2011) Noninvasive quantification of left ventricular elastance and ventricular-arterial coupling using three-dimensional echocardiography and arterial tonometry. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 301: H1916-1923
38. Gibbs S (2013) National Audit of Pulmonary Hypertension - Key findings from the National Audit of Pulmonary Hypertension for the United Kingdom, Channel Islands, Gibraltar and Isle of Man.
39. Goerke RJ, Carlsson E (1967) Calculation of right and left cardiac ventricular volumes. Method using standard computer equipment and biplane angiocardiograms. *Invest Radiol* 2: 360-367
40. Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, Pennell DJ (2002) Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 90: 29-34
41. Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, Smith GS, Klein HU, Pennell DJ (2004) Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J* 147: 218-223
42. Gutberlet M (2002) Einsatz der Kernspintomographie in der Diagnostik und Verlaufskontrolle angeborener Herzfehler unter besonderer Berücksichtigung der Verwendung flusssensitiver Sequenzen und der Ventrikelfunktionsanalyse [Habilitationsschrift]. Berlin: Humboldt-Universität
43. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ (2008) Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 117: 1436-1448
44. Helbing WA (2004) Right ventricular function: the comeback of echocardiography? *Eur J Echocardiogr* 5: 99-101
45. Held M, Linke M, Jany B (2014) [Echocardiography and right heart catheterization in pulmonal hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr* 139: 1511-1517
46. Helie M (1837) Inflammation de l'artere pulmonaire. Mort subite. *Bull Soc Anat* 12: 254
47. Higgins CB (1985) New horizons in cardiac imaging. *Radiology* 156: 577-588
48. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ (2006) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 113: 2011-2020
49. Hoeper MM, Ghofrani HA, Gorenflo M, Grunig E, Schranz D, Rosenkranz S (2010) [Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: European guidelines 2009]. *Pneumologie* 64: 401-414
50. Hombach V (2009) Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie. Schattauer
51. Hudsmith LE, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Neubauer S (2005)

- Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 7: 775-782
52. Ishihara H, Yokota M, Sobue T, Saito H (1994) Relation between ventriculoarterial coupling and myocardial energetics in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 23: 406-416
 53. Jamieson SW (1998) Pulmonary thromboendarterectomy. *Heart* 79: 118-120
 54. Jauhiainen T, Jarvinen VM, Hekali PE (2002) Evaluation of methods for MR imaging of human right ventricular heart volumes and mass. *Acta Radiol* 43: 587-592
 55. Kasimir MT, Seebacher G, Jaksch P, Winkler G, Schmid K, Marta GM, Simon P, Klepetko W (2004) Reverse cardiac remodelling in patients with primary pulmonary hypertension after isolated lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 26: 776-781
 56. Kass DA (2002) Age-related changes in ventricular-arterial coupling: pathophysiologic implications. *Heart Fail Rev* 7: 51-62
 57. Keogh AM, Mayer E, Benza RL, Corris P, Darteville PG, Frost AE, Kim NH, Lang IM, Pepke-Zaba J, Sandoval J (2009) Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54: S67-77
 58. Kerbaul F, Rondelet B, Demester JP, Fesler P, Huez S, Naeije R, Brimiouille S (2006) Effects of levosimendan versus dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 34: 2814-2819
 59. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P, Gouin F, Brimiouille S, Collart F (2007) Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 35: 1948-1954
 60. Kind T, Mauritz GJ, Marcus JT, van de Veerdonk M, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A (2010) Right ventricular ejection fraction is better reflected by transverse rather than longitudinal wall motion in pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson* 12: 35
 61. Kjaergaard J, Petersen CL, Kjaer A, Schaadt BK, Oh JK, Hassager C (2006) Evaluation of right ventricular volume and function by 2D and 3D echocardiography compared to MRI. *Eur J Echocardiogr* 7: 430-438
 62. Kosiborod M, Wackers FJ (2003) Assessment of right ventricular morphology and function. *Semin Respir Crit Care Med* 24: 245-262
 63. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H (2009) Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 34: 888-894
 64. Kreitner KF, Ley S, Kauczor HU, Mayer E, Kramm T, Pitton MB, Krummenauer F, Thelen M (2004) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pre- and postoperative assessment with breath-hold MR imaging techniques. *Radiology* 232: 535-543
 65. Kreitner KF, Kunz RP, Ley S, Oberholzer K, Neeb D, Gast KK, Heussel CP, Eberle B, Mayer E, Kauczor HU, Duber C (2007) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension - assessment by magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 17: 11-21
 66. Krüger W LA (2009) Arterio-ventricular coupling. *Acute Heart Failure.*, 1.ed edn. Basel: Birkhaeuser
 67. Kuehne T, Yilmaz S, Steendijk P, Moore P, Groenink M, Saaed M, Weber O, Higgins CB, Ewert P, Fleck E, Nagel E, Schulze-Neick I, Lange P (2004)

- Magnetic resonance imaging analysis of right ventricular pressure-volume loops: in vivo validation and clinical application in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 110: 2010-2016
68. Lam CS, Shah AM, Borlaug BA, Cheng S, Verma A, Izzo J, Oparil S, Aurigemma GP, Thomas JD, Pitt B, Zile MR, Solomon SD (2013) Effect of antihypertensive therapy on ventricular-arterial mechanics, coupling, and efficiency. *Eur Heart J* 34: 676-683
 69. Lang IM (2004) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension--not so rare after all. *N Engl J Med* 350: 2236-2238
 70. Lang IM (2008) [Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)]. *Dtsch Med Wochenschr* 133 Suppl 6: S206-208
 71. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, Marques KM, Marcus JT, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A (2006) Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291: H1731-1737
 72. Lauterbur PC (1973) Image Formation by Induced local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature* 242
 73. Lee FA (1992) Hemodynamics of the right ventricle in normal and disease states. *Cardiol Clin* 10: 59-67
 74. Levine RA, Gibson TC, Aretz T, Gillam LD, Guyer DE, King ME, Weyman AE (1984) Echocardiographic measurement of right ventricular volume. *Circulation* 69: 497-505
 75. Lima JA, Guzman PA, Yin FC, Brawley RK, Humphrey L, Traill TA, Lima SD, Marino P, Weisfeldt ML, Weiss JL (1986) Septal geometry in the unloaded living human heart. *Circulation* 74: 463-468
 76. Manno BV, Iskandrian AS, Hakki AH (1984) Right ventricular function: methodologic and clinical considerations in noninvasive scintigraphic assessment. *J Am Coll Cardiol* 3: 1072-1081
 77. Matsuda H, Ogino H, Minatoya K, Sasaki H, Nakanishi N, Kyotani S, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S (2006) Long-term recovery of exercise ability after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 82: 1338-1343; discussion 1343
 78. McCabe C, White PA, Hoole SP, Axell RG, Priest AN, Gopalan D, Taboada D, Mackenzie Ross RV, Morrell NW, Shapiro LM, Pepke-Zaba J (2014) Right Ventricular Dysfunction in Chronic Thromboembolic Obstruction of the Pulmonary Artery. *J Appl Physiol*
 79. McNeil K, Dunning J (2007) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Heart* 93: 1152-1158
 80. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JA (2011) Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 57: 891-903
 81. Miller D, Farah MG, Liner A, Fox K, Schluchter M, Hoit BD (2004) The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr* 17: 443-447
 82. Mogelvang J, Stubgaard M, Thomsen C, Henriksen O (1988) Evaluation of right ventricular volumes measured by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 9: 529-533
 83. Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, Vieillard-Baron A, Rocco M, Conti G, De Gaetano A, Picchini U, Orecchioni A, Carbone I, Tritapepe L, Pietropaoli P,

- Westphal M (2006) Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit Care Med* 34: 2287-2293
84. Morimont P, Lambermont B, Ghuysen A, Gerard P, Kolh P, Lancellotti P, Tchana-Sato V, Desaive T, D'Orio V (2008) Effective arterial elastance as an index of pulmonary vascular load. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294: H2736-2742
 85. Moser KM, Rhodes PG, Hufnagel CC (1965) Chronic Unilateral Pulmonary-Artery Thrombosis: Successful Thrombendarctomy with Thirty-Month Follow-up Observation. *N Engl J Med* 272: 1195-1199
 86. Moser KM, Braunwald NS (1973) Successful surgical intervention in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 64: 29-35
 87. Movahed MR, Hepner A, Lizotte P, Milne N (2005) Flattening of the interventricular septum (D-shaped left ventricle) in addition to high right ventricular tracer uptake and increased right ventricular volume found on gated SPECT studies strongly correlates with right ventricular overload. *J Nucl Cardiol* 12: 428-434
 88. Nagel E, Lehmkuhl HB, Klein C, Schneider U, Frantz E, Ellmer A, Bocksch W, Dreysse S, Fleck E (1999) [Influence of image quality on the diagnostic accuracy of dobutamine stress magnetic resonance imaging in comparison with dobutamine stress echocardiography for the noninvasive detection of myocardial ischemia]. *Z Kardiol* 88: 622-630
 89. Nagel E vRA, Fleck F (2002) *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie - Methodenverständnis und praktische Anwendung*. Steinkopff Verlag Darmstadt
 90. Nordstrom M, Lindblad B (1998) Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population--the city of Malmo, Sweden. *APMIS* 106: 378-384
 91. Oger E (2000) Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 83: 657-660
 92. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P (1991) Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res* 68: 1560-1568
 93. Olschewski H, Hoeper MM, Borst MM, Ewert R, Grunig E, Kleber FX, Kopp B, Opitz C, Reichenberger F, Schmeisser A, Schranz D, Schulze-Neick I, Wilkens H, Winkler J, Worth H (2006) [Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension]. *Pneumologie* 60: 749-771
 94. Peacock A, Simonneau G, Rubin L (2006) Controversies, uncertainties and future research on the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 3: 608-614
 95. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P (2004) Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 350: 2257-2264
 96. Pitton MB, Herber S, Mayer E, Thelen M (2003) Pulmonary balloon angioplasty of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in surgically inaccessible cases. *Rofo* 175: 631-634
 97. Purcell EM, Torrey HC, Pound RV (1946) Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Physical Review* 69: 37
 98. Reesink HJ, Marcus JT, Tulevski, II, Jamieson S, Kloek JJ, Vonk Noordegraaf

- A, Bresser P (2007) Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: utility of magnetic resonance imaging to demonstrate restoration of the right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133: 58-64
99. Reimer P PP, Meaney JFM, Stichnoth FA (2010) *Clinical MR Imaging - A Practical Approach*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg
 100. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I (1982) Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 81: 151-158
 101. Rominger MB, Bachmann GF, Geuer M, Puzik M, Boedeker RH, Ricken WW, Rau WS (1999) [Accuracy of right and left ventricular heart volume and left ventricular muscle mass determination with cine MRI in breath holding technique]. *Rofo* 170: 54-60
 102. Rosenkranz S, Behr J, Ewert R, Ghofrani HA, Grunig E, Halank M, Hoepfer MM, Leuchte HH, Olschewski H, Schmeisser A, Speich R, Wilkens H, Opitz CF (2011) [Right heart catheterization in pulmonary hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr* 136: 2601-2616; quiz 2617-2620
 103. Sagawa K (1981) The end-systolic pressure-volume relation of the ventricle: definition, modifications and clinical use. *Circulation* 63: 1223-1227
 104. Sanz J, Garcia-Alvarez A, Fernandez-Friera L, Nair A, Mirelis JG, Sawit ST, Pinney S, Fuster V (2012) Right ventriculo-arterial coupling in pulmonary hypertension: a magnetic resonance study. *Heart* 98: 238-243
 105. Schneider F FG (2013) *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*, 2. Auflage edn. Springer Verlag Berlin Heidelberg
 106. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R (2009) Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54: S43-54
 107. Snyder WA, Kent DC, Baisch BF (1963) Successful endarterectomy of chronically occluded pulmonary artery. Clinical report and physiologic studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 45: 482-489
 108. Starling MR (1993) Left ventricular-arterial coupling relations in the normal human heart. *Am Heart J* 125: 1659-1666
 109. Suzuki J, Caputo GR, Masui T, Chang JM, O'Sullivan M, Higgins CB (1991) Assessment of right ventricular diastolic and systolic function in patients with dilated cardiomyopathy using cine magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 122: 1035-1040
 110. Thistlethwaite PA, Kaneko K, Madani MM, Jamieson SW (2008) Technique and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 14: 274-282
 111. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP (2008) Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 29: 2276-2315
 112. Vogel M, Gutberlet M, Dittrich S, Hosten N, Lange PE (1997) Comparison of transthoracic three dimensional echocardiography with magnetic resonance imaging in the assessment of right ventricular volume and mass. *Heart* 78: 127-130

113. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, Naeije R, Newman J, Oudiz RJ, Provencher S, Torbicki A, Voelkel NF, Hassoun PM (2013) Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol* 62: D22-33
114. Wilkens H, Lang I, Behr J, Berghaus T, Grohe C, Guth S, Hoeper MM, Kramm T, Kruger U, Langer F, Rosenkranz S, Schafers HJ, Schmidt M, Seyfarth HJ, Wahlers T, Worth H, Mayer E (2011) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol* 154 Suppl 1: S54-60
115. Wilkens H, Lang I, Blankenburg T, Grohe C, Guth S, Held M, Klepetko W, Konstantinides S, Kramm T, Kruger U, Lankeit M, Schafers HJ, Seyfarth HJ, Mayer E (2014) [Chronic thromboembolic pulmonary hypertension - A position paper.]. *Dtsch Med Wochenschr*
116. Wollert KC, Drexler H (1998) [Acute heart failure]. *Internist (Berl)* 39: 459-466

10. Publikationsverzeichnis

Ergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Rolf A, Rixe J, Kim WK, Borgel J, Mollmann H, Nef HM, Liebetrau C, Kramm T, Guth S, Krombach GA, Mayer E, Hamm CW (2014) Right ventricular adaptation to pulmonary pressure load in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after successful pulmonary endarterectomy--a cardiovascular magnetic resonance study. J Cardiovasc Magn Reson 16: 96

11. Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

12. Danksagung

An erster Stelle danke ich PD Dr. med. Andreas Rolf für die Überlassung des Themas, die ausgezeichnete Betreuung und die vielen guten Ratschläge und Unterstützung beim Entstehungsprozess dieser Arbeit.

Prof. Dr. med. Holger Nef danke ich, dass er die Doktorvaterschaft übernommen hat und mir ebenfalls bei der Fertigstellung dieser Arbeit sehr hilfreich zur Seite stand.

Dem Team der kardialen Bildgebung der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim danke ich für die gute Zusammenarbeit und für die Hilfe, wenn ich Fragen oder Probleme hatte.

Bei meiner Familie möchte ich mich dafür bedanken, dass sie mich bis hier her immer unterstützt und mich in meinen Vorhaben bestärkt hat.

Meiner Frau Sara danke ich von ganzem Herzen dafür, dass sie mir die Freiräume geschaffen hat, damit ich die Möglichkeit hatte diese Arbeit fertig stellen zu können und mich dabei immer wieder ermutigt und angetrieben hat.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**